FACULTÉ MIXTE
DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 142

Contribution à l'Étude
des
Cirrhoses consécutives aux Hépatites virales
(à virus A et B)

A propos de 13 Observations

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 22 Décembre 1960

PAR

André PRIME

Né le 10 Mai 1936, à Méknès (Maroc)

Élève de l'École de Santé Militaire

Externe des Hôpitaux

Diplômé de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse

M. le Professeur J. BRAHIC — *Président*

M. le Professeur SAUTET
M. le Professeur Ch. GREBUS
M. le Professeur Agrégé H. MONGES — *Assesseurs*

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1960 —

Contribution à l'Étude

des

Cirrhoses consecutives aux Hépatites virales

(à virus A et B)

A propos de 13 Observations

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

Contribution à l'Étude
des
Cirrhoses consécutives aux Hépatites virales
(à virus A et B)

A propos de 13 Observations

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 22 Décembre 1960

PAR

André PRIME

Né le 10 Mai 1936, à Méknès (Maroc)

Élève de l'École de Santé Militaire

Externe des Hôpitaux

Diplômé de Médécine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur J. BRAHIC	*Président*
	M. le Professeur SAUTET	*Assesseurs*
	M. le Professeur Ch. GREBUS	
	M. le Professeur Agrégé H. MONGES	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1960 —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT

Secrétaire principal : P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN

Secrétaire principal honoraire : J. COMTE.

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN MATTEI

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	De VERNEJOUL
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique urologique	N...
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	LENA
Pathologie interne	N...
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Professeurs sans chaire

MM. ROUX
GREBUS
MM. LISSITZKY
MERCIER J.

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAL
DEPIEDS
DESANTI
MM. GAMBARELLI
GEVAUDAN
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD R.
BONNAL
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
MM. GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
IMBERT
MONGES H.
MM. OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies nerveuses ..... M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD
Médecine légale ..... M. GRAS

A MON PÈRE,

A MA MÈRE,

en modeste témoignage de reconnaissance et d'affection.

A MES FRÈRES,

A TOUS, PARENTS ET AMIS, QUI ME SONT CHERS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. BRAHIC,

Titulaire de la Chaire de Bactériologie
et de Pathologie Générale,
Médecin des Hôpitaux.

Nous le remercions de nous avoir fait l'honneur de présider cette Thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueux hommage.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SAUTET,

Titulaire de la Chaire d'Hygiène et de Médecine Sociale.

Il nous a fait le grand honneur de siéger à notre Jury de Thèse.

Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GREBUS,

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de siéger à ce Jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONGES

Nous le remercions vivement d'avoir accepté de juger ce travail en tant que membre de notre Jury.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

A MONSIEUR LE MÉDECIN COLONEL CHARMOT

Professeur Agrégé de Médecine
à l'Ecole d'Application du Service de Santé des Tr. O.M.,
Officier de la Légion d'Honneur,
Compagnon de la Libération.

Il nous a inspiré le sujet de ce travail.

Il ne nous a jamais ménagé son temps ni ses conseils. Nous le remercions pour l'affectueuse bienveillance qu'il a toujours manifestée à notre égard et lui sommes reconnaissant de siéger dans ce Jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BLANC

Professeur de Clinique des Maladies Tropicales,
Médecin Général Inspecteur (C.R.) du Service de Santé des Tr. O.M.
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Sa haute culture, sa science médicale et sa probité professionnelle ont forcé notre admiration. Nous gardons le meilleur souvenir de l'accueil qu'il nous a réservé dans son Service. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OLMER

Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique.

Il nous a réservé le meilleur accueil dans son Service. Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SARLES

dont la haute compétence en matière de Laparoscopie a facilité notre travail. Nous l'en remercions vivement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DEPIEDS

Notre passage dans le Laboratoire de Parasitologie, pour notre Certificat de Pathologie Exotique, nous a permis d'apprécier son enseignement et son dynamisme.

AUX MEDECINS COLONELS MARTIN et DELAHOUSSE

Nous leur sommes reconnaissant de l'accueil qu'ils nous ont réservé dans leur Service.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DONT J'AI ÉTÉ L'EXTERNE,

A TOUS MES MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES,

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE LYON ET DE MARSEILLE,

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ
ET DU DÉTACHEMENT DE MARSEILLE,

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
MORTS AU CHAMP D'HONNEUR.

PREMIERE PARTIE

Définition de la cirrhose

L'HISTOIRE DES CIRRHOSES commence avec LAENNEC qui décrivit chez un adulte le foie dur, granuleux, de teinte rousse.

Après lui, BICHAT, BRIGHT, CRUVEILHER et KIERNAN décrivirent les lésions hépatiques de la cirrhose avec précision et leurs descriptions anatomo-pathologiques restent encore valables aujourd'hui dans leurs grandes lignes.

LA DÉFINITION DE LA CIRRHOSE, sans préjuger de son étiologie, reste essentiellement *anatomique*. Elle associe :

a) *Des altérations parenchymateuses* qui comprennent elles-mêmes, d'une part des lésions cellulaires allant de la clarification à la nécrose (avec stéatose dans le cas des cirrhoses nutritionnelles et alcooliques), d'autre part une réaction hyperplasique aboutissant à la formation de nodules de régénération, nette surtout dans les formes hypertrophiques.

b) *Une prolifération du mésenchyme*, avec hyperplasie kuppférienne, collagénisation des fibres de réticuline, fibrose septale et intralobulaire et nodules inflammatoires. Cette réaction mésenchymateuse aboutit à un bouleversement profond de l'architecture normale du foie, les lobules hépatiques étant remplacés par des nodules encerclés de tissu fibreux.

c) *Des modifications vasculaires :* Le Congrès de Lausanne 1959 a apporté quelques précisions à ce sujet et il est actuellement démontré que, contrairement à l'opinion jusqu'ici admise, l'hypertension portale fréquemment observée n'est pas due à une compression, par la sclérose, des veines du système porte, mais à une striction des rameaux intra-hépatiques de la veine sus-hépatique par les nodules qui ne sont plus centrés par cette veine en général. On a pu ainsi (POPPER) mettre en évidence l'existence d'anastomoses septales porto-cave et, dans l'angiome périnodulaire néoformé, l'existence d'un shunt artère hépatique-sang veineux porte (SANDBERG, HECHT et TYLER) aggravant encore l'hypertension portole au sein des nodules de régénération. « Tout se passe comme si un syndrome de Budd-Chiari intra-hépatique était créé. » (CAROLI). Cette constatation prend toute sa valeur pour le sujet des cirrhoses post-hépatitiques que nous nous proposons d'étudier, qui se caractérisent par l'importance des nodules de régénération.

d) Il faut ajouter l'existence, assez fréquente, de *néo-canalicules biliaires et de surcharges diverses* (pigments biliaires, hémosidérine quelquefois).

Le *caractère essentiel* demeure le *remaniement architectural de type nodulaire,* ce qui différencie ainsi la cirrhose de la fibrose (Umbau). Albot précise, en outre à ce sujet, qu'une atteinte parenchymateuse «...paraît indispensable pour que soit réalisé le remaniement de la structure hépatique ».

Le cadre de la cirrhose d'origine virale et le but de notre travail

De telles lésions cirrhotiques sont le plus souvent, du moins en France, la conséquence d'habitudes éthyliques prolongées. Cependant, d'autres facteurs peuvent en être à l'origine et de nombreuses publications récentes ont montré l'importance de l'étiologie virale à virus A ou B.

Nous ne mentionnerons pas les cirrhoses d'origines diverses, autres qu'éthyliques, dont le diagnostic différentiel avec la cirrhose post-virale ne comporte en général pas de difficultés. Signalons seulement les cirrhoses d'origine infectieuses autres que virales, assez rares en réalité (brucellose, mononucléose infectieuse, tuberculose, syphilis), et exceptionnellement discutées ; F. Darnis et A. Laporte ont cependant observé une cirrhose indiscutablement secondaire à une staphylococcémie chronique.

En pratique, les cirrhoses d'origine infectieuse sont consécutives aux virus A ou B de l'hépatite ictérigène.

Nous voudrions rapporter quelques observations recueillies principalement dans le Service du Médecin Colonel Charmot à l'Hôpital Militaire Michel-Lévy de Marseille, observations dans lesquelles le rôle cirrhogène d'une hépatite virale peut être affirmé ou discuté.

A la lueur des données bibliographiques de ces toutes dernières années, nous essaierons en outre de faire le point des connaissances actuelles en ce qui concerne une affection dont l'importance mérite d'être connue, en particulier en milieu militaire, ne serait-ce qu'en raison de la fréquence croissante de l'hépatite épidémique en A.F.N.

Historique – Evolution des idées

Les premières descriptions de cirrhoses d'origine virale remontent à la fin du siècle dernier. MARCHAND, en 1895, décrit la cirrhose à gros nodules consécutive à une hépatique chronique et MALLORY en 1911, un type anatomo-pathologique particulier après nécrose cellulaire massive, avec ascite et œdèmes, qu'il appelle « *toxic cirrhosis* » ou « *lobular cirrhosis* ». MOSSÉ, par la suite, décrit les mêmes faits. C'est, dans les trois cas, la description d'un ictère grave prolongé cirrhogène.

Mais, à l'époque, ces observations furent longtemps classées non cirrhotiques parce qu'elles correspondaient à des aspects morphologiques spéciaux, différents de ceux de la cirrhose telle qu'elle était alors décrite, c'est-à-dire du type Laennec, d'origine éthylique. C'est surtout après l'épidémie d'ictères survenue en 1919, en Europe Centrale et en Scandinavie, que se fit jour la notion d'hépatite cirrhogène d'étiologie virale.

Puis ce furent les travaux de PRATT et STENGEL qui passèrent d'ailleurs inaperçus à l'époque, de FIESSINGER (« les cirrhoses cicatricielles aiguës »). CHABROL, en 1932, insiste sur l'importance de l'hyperplasie parenchymateuse secondaire.

Mais déjà, une confusion s'ensuivit, car les observations étaient disparates et leur dénomination incertaine : de nombreux auteurs parlèrent d' « atrophie subaiguë cirrhogène » (BERGSTRAND, UMBER et LEPEHNE, CHIRAY et ALBOT, VILLARET, JUSTIN-BESANÇON), mais ce terme semblait exclure les cirrhoses à gros foie dur et celles à évolution chronique dont l'étiologie virale était déjà soupçonnée. De même, il semblait indiquer que l'ictère initial était toujours grave. On proposa aussi alors le terme de « cirrhose aiguë » (REICHE).

La deuxième guerre mondiale fut le théâtre de nombreuses épidémies d'ictères viraux, mais ce n'est vraiment qu'après 1945 que le cadre des cirrhoses post-hépatitiques s'est élargi : un grand pas fut accompli avec l'apport de la ponction-biopsie d'une part, celui de la corticothérapie d'autre part. En même temps, E. CHABROL et J. COTTET mirent en évidence l'existence de cirrhoses nettement postérieures à l'épisode ictérique initial et devant, selon toute vraisemblance, lui être rattachées. (CHABROL individualisa le syndrome sous le nom de cirrhose méta-ictérique).

A partir de ce moment-là, on admet le polymorphisme des lésions cirrhogènes d'origine virale sous forme de cirrhose, de type Laennec, de type biliaire (Ducci), de type post-nécrotique. Un peu après lui, Krarup, Roholm, Iversen, en s'aidant de la ponction-biopsie, confirmèrent ces faits. Chabrol, Cachin, Watson et Hoffbauer assimilèrent alors la cirrhose de type biliaire au syndrome de Hanot.

Comme le rappelle Silva (L.), « la notion de cirrhose post-hépatitique est d'autant moins précise qu'on observe des formes variées de cirrhoses après les hépatites épidémiques ». Citons aussi la mise au point d'Olmer et Casanova (1950) concernant la cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory, où les auteurs font une revue complète des critères cliniques, biologiques, histologiques et évolutifs du syndrome.

L'apport de ces dernières années a considérablement enrichi nos connaissances : on a pu mettre en évidence l'existence de processus fibrotiques réversibles (Chabrol, Schaeffer, Sohier, Giraud et Cazal) et la fréquence des hépatites anictériques à évolution cirrhogène, bien que ce dernier fait soit soupçonné depuis la guerre de 39-45. De plus, certains auteurs, ceux d'Afrique Noire surtout, ont démontré l'intervention fréquente de l'hépatite virale dans l'étiologie de certaines cirrhoses d'aspect inflammatoires, lentement évolutives, observées si fréquemment dans les pays sous-développés (Pellissier, Camain, Charmot, Payet).

Sortant du domaine clinique pur, nous citerons les principales acquisitions récentes en matière de diagnostic et de traitement :

— la corticothérapie dans les hépatites virales et dans les cirrhoses qui leur sont consécutives (le premier essai remonte à 1950 avec Hanger et Collins) ;
— la laparoscopie, dont le rôle dans le diagnostic précoce de la cirrhose post-hépatitique n'est plus à prouver ;
— la recherche des transaminases ;
— la splénoportographie, dans la mesure où elle est possible.

Actuellement, il persiste quelques difficultés :

— d'une part, l'absence de diagnostic de certitude de l'atteinte actuelle ou antérieure par le virus, puisque celui-ci n'est ni cultivable ni inoculable, et puisqu'il n'existe pas de preuve sérologique formelle ;
— d'autre part, le temps de latence, souvent grand, entre hépatite et cirrhose qui accroît les difficultés de diagnostic en ce qui concerne une relation de cause à effet entre les deux.

Du point de vue histologique, par ailleurs, de nombreuses inconnues demeurent quant à la potentialité cirrhogène des lésions de pré-cirrhose constatées au niveau du foie, bien que de nombreux auteurs, comme Orcel, pensent que pour toutes les fibroses post-virales, « le dénominateur commun est la constitution d'un processus sclérogène évolutif. »

Etat actuel de la question

Nous étudierons successivement :

— **la fréquence de cirrhose post-hépatitique en général et celle de l'évolution cirrhogène des ictères viraux ;**

— **les facteurs favorisants de l'évolution cirrhogène ;**

— **les données anatomo-pathologiques : la laparoscopie et la ponction-biopsie ;**

— **les données biologiques ;**

— **les données cliniques :**

  — *l'hépatite virale initiale et les facteurs faisant craindre l'évolution cirrhogène ;*

  — *la cirrhose post-hépatitique, ses signes cliniques, ses formes cliniques, le diagnostic différentiel de celles-ci ;*

  — *l'évolution de la cirrhose et ses éléments pronostiques.*

— **les problèmes diagnostiques de la cirrhose post-hépatitique ;**

— **les données pathogéniques ;**

— **les données thérapeutiques.**

FREQUENCE DE LA CIRRHOSE POST-HEPATITIQUE ET DE L'EVOLUTION CIRRHOGENE DE L'HEPATITE VIRALE

FREQUENCE DE LA CIRRHOSE POST-HEPATITIQUE PARMI LES CIRRHOSES EN GENERAL

L'appréciation de cette fréquence est variable suivant les auteurs. Différentes raisons en sont la cause :

D'abord, l'hépatite initiale, si elle est prise comme point de repère, peut être anictérique, donc être ignorée.

Ensuite, l'aspect anatomo-pathologique n'est pas standard (on sait que l'on peut rencontrer des cirrhoses de type biliaire et des cirrhoses assimilables au type Laennec classique).

Le diagnostic clinique n'est pas toujours facile, et, par ailleurs, les travaux portant sur les collectivités où sévit l'hépatite épidémique donneront des chiffres au-dessus de la moyenne.

Enfin, dans les cas où l'existence d'autres facteurs cirrhogènes est soupçonnée chez un même sujet, la part qui revient à l'hépatite n'est pas toujours facile à mettre en évidence. C'est le cas de l'alcool chez nous, et, dans certains pays, de la malnutrition (Afrique Noire surtout).

- Chez les sujets jeunes :

De nombreux auteurs sont unanimes à reconnaître l'augmentation actuelle de sa fréquence (Boudin, Gros et Hennemann), même chez les nourrissons.

Certains pensent à une augmentation de la virulence de l'agent pathogène ; d'autres estiment qu'il s'agit là, en fait, d'une meilleure connaissance de la question. J. Lebon et coll., en A.F.N., penchent pour la première hypothèse (augmentation de la virulence par entretien du virus dans une collectivité militaire dans le cas présent).

Quelques chiffres :

G. Lascombes, en France, estime que 60 % des cirrhoses infantiles relèvent d'une origine virale. Levina et Bronstein, en U.R.S.S., Logan aux U.S.A., donnent des chiffres inférieurs.

• En milieu européen normal :

— *A l'étranger* d'abord, ce sont les constatations de Pedro-Pons en Espagne, avec, sur 100 cas de cirrhoses en général, 47 de type Laennec alcoolique, 25 de type post-hépatitique ; de Wildhirt en Allemagne, avec un chiffre de 32 cirrhoses post-virales sur 100 cirrhoses en général. Balo J. et coll. en Autriche, admettent le chiffre de 38 % en gros. Bolgharev et Ratnoff, en U.R.S.S., soulignent seulement sa grande fréquence.

— *En France,* les auteurs accordent à cette cirrhose une part moindre, et les pourcentages donnés sont :

De 1 à 5 pour Lemaire, de 5 à 10 pour Cachin et Pergola. Vachon en a observé 4 cas en 2 ans. Caroli et coll. soulignent la plus grande fréquence actuelle de ce type de cirrhose, surtout depuis la deuxième guerre mondiale (*Congrès de Médecine de Lausanne,* 1959).

R. Fauvert, dans un travail portant sur 295 cas étudiés de 1952 à 1958, et présenté à ce même 32e Congrès Français de Médecine de Lausanne, a pu établir le tableau suivant :

Cirrhoses	alcooliques	65 %
»	post-hépatitiques	10 %
»	hémochromatosiques	9,8 %
»	cholostatiques	2,8 %
»	cardiaques	0,9 %
»	nutritionnelles pures	0,3 %
»	d'origine X	10,5 %

Mlle Chiland, dans sa thèse en 1954, en rapporte 36 nouvelles observations. En 1958, huit observations furent publiées en France. Il ne faut cependant pas sous-estimer le rôle de l'alcool, et on sait qu'entre 1942 et 1946, les cirrhoses avaient presque disparu des services hospitaliers. Il est toutefois possible, comme le pense Caroli, que les cirrhoses post-hépatitiques soient plus fréquentes qu'il y a une vingtaine d'années.

Nous parlerons maintenant de deux types de cirrhoses, dont la définition est purement conventionnelle, et dont l'étiologie relève, du moins en partie, d'hépatites virales. Ce sont les cirrhoses dites « algériennes » et les cirrhoses d'Afrique Noire.

Les cirrhoses dites « algériennes » :

Il s'agit là d'un terme impropre, car elles ne sont pas spécifiques du territoire de l'A.F.N. J. Caroli en a donné un aperçu au 32e Congrès Français de Médecine de Lausanne 1959, voulant par là mettre l'accent sur une affection dont l'étiologie, si elle n'est sûrement pas alcoolique, nous échappe en partie ; d'après l'auteur, il s'agit là d'une affection régionale et non raciale, des autochtones « exportés » ne présentant pas ce syndrome. Dans l'étiologie de ces cirrhoses, la tendance actuelle est de minimiser le rôle des facteurs carentiels sans toutefois les exclure complè-

tement ; les cirrhoses bilharziennes sont rares en A.F.N., et il n'y a pas de preuve que le paludisme soit cirrhogène.

Caroli pense que l'hépatite virale, pour laquelle pencheraient les données de la ponction-biopsie et de l'endoscopie, en est responsable, même si, dans les antécédents, l'épisode ictérique initial ne peut être mis en évidence ; à l'appui de cette thèse, il souligne que la fréquence de ces cirrhoses est en rapport direct avec l'importance de l'endémie hépatitique.

Pourraient également intervenir, en tant que facteurs cirrhogènes, des infections microbiennes à point de départ intestinal ou péritonéal (Lebon, Fabregoule) et des hémoglobinopathies dans certains cas particuliers.

Les cirrhoses d'Afrique Noire :

L'importance de l'étiologie virale dans leur apparition n'est plus à démontrer, et Charmot en même temps que Payet, en 1952, d'après les données épidémiologiques et histologiques, a souligné la fréquence de ces cirrhoses post-hépatitiques.

Steiner, à Dakar, étudiant 258 foies de cirrhose, en classe 70 % dans le type post-nécrotique ; l'auteur suppose que la cause de ce type post-nécrotique est une hépatite nécrosante qui peut être de type viral.

FREQUENCE DE L'EVOLUTION CIRRHOGENE DES ICTERES VIRAUX

On a longtemps méconnu le rôle cirrhogène des ictères viraux (Pédro-Pons et coll.) pour des raisons cliniques d'abord, car la notion d'hépatite chronique post-virale évolutive a été ignorée jusqu'à la pratique des ponctions-biopsies, pour des raisons histologiques ensuite : pendant longtemps, on a hésité à établir un rapport entre lésions d'hépatite et celles de la cirrhose. Et cela, à plus forte raison quand l'intervalle entre hépatite et cirrhose est asymptomatique, et que les premiers signes de décompensation de la cirrhose, une ascite ou une hématémèse par exemple, sont d'apparition tardive ; il est alors difficile pour un esprit non averti d'établir une relation de cause à effet (Crismer, Drèze et Etève).

1° Actuellement que la question est pourtant bien démembrée, il persiste quelques difficultés à pouvoir apprécier cette fréquence :

— « en plus des différences de structure histologique parmi les séquelles plus ou moins lointaines de l'hépatite virale, il y a des différences évolutives et cliniques qui rendent ce cadre très différencié. » (Bjorneboe et Raaschou). On sait

en effet la fréquence, par exemple, des « hépatomes post-nécrotiques » (Godart) pouvant eux-mêmes dégénérer rapidement, et celle des cirrhoses de type péri-cholangitique par cholangiolose thrombosante (J. Dubrisay) ;

— la fréquence des hépatites virales anictériques, éventuellement cirrhogènes, et dont le diagnostic est rarement fait ;

— c'est une maladie à déclaration non obligatoire ;

— la difficulté à pouvoir suivre un malade, quelquefois après l'hépatite, et la survenue possible de facteurs secondaires cirrhogènes ;

— les essais d'inoculation du virus à l'animal ont tous échoué (Mac Donald et Mallory).

2° S'il est quelquefois difficile de porter le diagnostic de cirrhose post-hépatitique, on peut cependant dans certains cas, « affirmer la nature post-nécrotique de la cirrhose, même lorsqu'il manque la notion d'un antécédent d'ictère, par les caractéristiques cliniques, évolutives et histo-pathologiques. » (Pédro-Pons).

Signalons les gros progrès réalisés depuis la pratique de la ponction-biopsie, dans l'appréciation de cette fréquence de l'évolution cirrhogène : Sh. Sherlock a pu ainsi suivre 120 cas d'hépatite catarrhale et dépister 9 cas de cirrhose évolutive dont la symptomatologie clinique était nulle.

3° La fréquence de cette évolution cirrhogène est diversement appréciée selon les auteurs :

Alors que J. Lebon et coll. pensent que toute hépatite, à virus A ou B, peut évoluer vers la cirrhose, E. Chabrol souligne la fréquence, chez nous, de l'ictère cirrhogène curable à côté de la rareté des formes atrophiques subaiguës et de la cirrhose de Laennec.

Pour Charmot et Payet, cette évolution est fréquente, mais « la preuve indiscutable en est difficile à fournir ».

R. Braune et coll. (Bucarest) admettent une évolution cirrhogène dans 20 % des cas.

Ce pourcentage est de 8 dans les cas d'hépatite épidémique pour Caroli et Etève, Orcel et coll., et de 14 dans les cas d'hépatite sérique pour Stokes, Orcel et coll. J. Dubrisay donne un pourcentage de 1 %, S. Stefanovic (Bucarest), 4 %.

De nombreux auteurs, sans citer de chiffres, soulignent cette fréquence de l'évolution cirrhogène : Crismer, Cachin, Turpin, Baggenstoss et Stauffner, Bacardi et Noguera...

Chez le nourrisson, et l'enfant en général, cette évolution cirrhogène est indiscutable et A. Martinari et coll. à Sao Paulo, ont pu observer 11 cas de « toxic post-necrotic cirrhosis » moins de cinq ans après l'ictère primitif. Récemment, en France, M. Lamy et M.-L. Jammet ont publié un cas chez un nourrisson de moins

de cinq mois. Howard et Watson, aux U.S.A., citent un cas d'atrophie subaiguë cirrhogène chez un enfant de trois ans.

4° La notion d'épidémies d'hépatites aide évidemment beaucoup à l'étude de cette évolution cirrhogène (Pellissier et Bascouhergue en A.E.F., Beheyt et Van Roor aux Indes Néerlandaises, Straub et Schaberg). Il est admis cependant que certaines épidémies sont plus cirrhogènes que d'autres : par exemple, l'épidémie de Suède (1926-27) ; celle d'Europe Centrale en 1914-18, du Danemark (1944-45) et de Suisse (1946).

...Et Damodaran a pu affirmer que « la coexistence de cirrhose et d'hépatite d'allure épidémique dans une même région n'est pas une coïncidence fortuite ».

5° Pour éclaircir le problème, *certains auteurs ont suivi les cas d'hépatite infectieuse au cours de leur évolution.*

Augerwall et coll. arrivent ainsi à un pourcentage de 1,5 d'hépatites à évolution cirrhogène. Sh. Sherlock, nous l'avons vu, admet des chiffres supérieurs. Balô J. et coll. (Bucarest), sur un lot de 20 cas d'hépatites, ont observé 6 évolutions cirrhogènes, moins de un an après l'ictère initial.

Mais tous ces cas se rapportent à des hépatites « sélectionnées » et non au nombre total des ictères infectieux. A plus forte raison quand il n'y a aucune preuve histologique de l'hépatite.

Inversement, d'autres auteurs ont recherché l'hépatite dans les antécédents de cirrhose.

Ainsi, Boulet et Mirouze, se basant sur l'infiltration inflammatoire, retrouvent ce stigmate d'hépatite, selon eux, dans 50 % des cas de cirrhoses observées. Ratnoff et Patek, aux U.S.A., ramènent ce chiffre à 6. Mais Traissac, en France, porte à 65 % le nombre des cirrhoses d'étiologie infectieuse, cirrhoses « à l'endroit desquelles on ne peut trouver aucune étiologie plausible autre qu'un ictère qui a pu se produire 5, 10 ou 15 ans auparavant ».

FACTEURS FAVORISANTS DE L'EVOLUTION CIRRHOGENE

Les observations d'hépatites dans des conditions de milieu, d'âge, de mode de vie différents, laissent penser que l'évolution cirrhogène n'est pas univoque chez tous les sujets et que ces différents facteurs règlent en partie son apparition.

CHARMOT et GIUDICELLI, en Afrique Noire, ont ainsi observé, à l'aide de la ponction-biopsie, sept évolutions cirrhogènes authentiques, sur une cinquantaine de cas d'hépatites épidémiques chez des autochtones, alors que sur un lot équivalent de malades de souche européenne, ils n'en ont observé aucune. Ces auteurs pensent que l'on peut ramener à trois, chez de tels sujets, les facteurs ayant favorisé l'évolution vers la cirrhose. Nous y reviendrons plus loin et les citerons seulement ici : les altérations hépatiques antérieures, la « dysprotéinémie commune de l'Africain », selon le terme de CHARMOT, et les modalités réactionnelles particulières à l'Africain.

Certains auteurs, comme I. BRUCKNER et coll., pensent même que l'évolution sclérogène ne se conçoit pas sans facteurs favorisants.

On peut retenir, parmi ceux-ci, l'âge, le sexe, les troubles nutritionnels contemporains de l'hépatite, l'éthylisme, l'absence de repos après l'hépatite initiale, les tares hépatiques antérieures et les toxi-infections surajoutées à l'hépatite.

1° - Le Sexe :

Le fait le plus marquant semble être la prédilection de l'hépatite chez la femme ménopausée pour une évolution cirrhogène.

De nombreux auteurs l'ont déjà signalé : En France, BRETTE et GRANDMOTTET, BONFILS, BENELLI et coll.

En Espagne, PEDRO-PONS et coll. STUHLER signale la prédilection pour le type portal. Mais surtout BJORNBOE et JERSILD, en Suède : sur 308 cas d'hépatite chronique et évolutive d'allure cirrhogène, 97 % de femmes ménopausées. L'allure subaiguë du processus serait même fréquente pour WHARTON et DAMRIPLE, BERGSTRAND...

2° - Les troubles nutritionnels :

Nous ne considèrerons ici que ceux qui sont contemporains de l'hépatite. On connaît leur importance depuis de nombreuses

années : Barker, Capps et Allen l'ont signalé en milieu opérationnel militaire ; et Pedro-Pons en milieu de sous-alimentation chronique, de même que Straub et Schaberg (Indonésie). Une ration calorique suffisante et en particulier protidique, semble indispensable (S. Stefanovic).

A moins d'un régime très pauvre, en particulier carencé en radical SH. (G. Rapin), ces facteurs nutritionnels n'auront de valeur cirrhogène réelle que par intrication avec un facteur viral (Fabregoule, Eisenbeth), mais un habitus éthylique surajouté à ce stade sera très néfaste (Kunkel et Labby).

Récemment, en 1959, A. Turchetti et coll. après des études statistiques en Sicile et en Italie Méridionale, ont conclu à la nécessité d'une ration protidique animale suffisante pour éviter une évolution cirrhogène.

Sur le plan histologique, Beheyt a pu montrer que, sous l'influence d'une malnutrition, le processus de guérison du parenchyme hépatique après hépatite marquait une tendance à la prolifération. Tous ces derniers faits expliquent peut-être pourquoi l'hépatite virale est plus souvent cirrhogène chez l'Africain noir que chez l'Européen.

3° - L'âge :

On peut dire en gros que si l'évolution cirrhogène est possible à tout âge, elle est plus fréquente chez les sujets âgés. Montenegro et coll., en Amérique du Sud, ont observé qu'après 11 ans, elle devient nettement plus fréquente dans les collectivités de jeunes. En France, R. Brette situe cet âge critique autour de 50 ans. Il faut sans doute faire intervenir là des facteurs hormonaux sexuels, surtout quand on connaît la fréquence des évolutions subaiguës cirrhogènes chez la femme enceinte.

4° - L'absence de repos après la période floride de l'hépatite :

De nombreux auteurs ont souligné son importance, en particulier, en France, Levrat, Benelli et coll. M. Girard...

Son association avec un régime hypocalorique, après la phase critique de l'hépatite, constitue, pour Kunkel et Labby, un facteur hautement favorisant de l'évolution cirrhogène.

5° - Les tares hépatiques antérieures :

On admet actuellement, avec Chabrol, que leur intervention commande très souvent l'évolution cirrhogène. Cet auteur pense même que les hépatites ne sont cirrhogènes que par les « tares antérieures du foie, brusquement aggravées et révélées par eux ». Cette « pathologie de superposition » n'est cependant pas reconnue par Turpin.

En faveur de l'intervention de ces altérations hépatiques, il faut noter le parallélisme qui existe entre la fréquence de l'évolu-

tion sclérogène chez certains individus (les Africains Noirs par exemple comme le rappelle Chabrol), d'une part, et la fréquence des lésions hépatiques à l'état normal chez ces mêmes individus, telles qu'a pu le montrer la ponction-biopsie systématique, d'autre part. Ainsi, Lebon en A.F.N., Trowell, Charmot, Raoult, en A.F.N., ont fait ressortir la fréquence insoupçonnée, chez l'indigène en bonne santé, de lésions à type de sclérose inflammatoire, sans stéatose le plus souvent, et, encore plus fréquemment, de lésions de fibrose. Charmot, avec Giudicelli, a pu ainsi parler de « la fibrose commune de l'Africain » ou, du moins, de la « mésenchymatose commune », associée à une dysprotéinémie, à type d'hyper-gammaglobulinémie surtout. D'autres auteurs ont confirmé ces faits par la suite (Girard, Plauchu et Loisy. J. N. P. Davies en Ouganda) et P. Uhry, G. Marcel, insistent sur le fait que les Noirs européanisés ne présentent pas ces troubles.

En résumé, nous dirons, avec Trowell, qu' « il n'est guère de foie africain qui ne soit fibreux à quelque degré ». Charmot ramène cette proportion à 65 % environ.

On voit donc qu'on peut établir un parallélisme entre tares hépatiques antérieures et évolution cirrhogène, et il est permis de penser qu'un foie déjà lésé sera plus sensible aux agressions infectieuses.

Sur le plan étiologique, quelles sont ces tares ?

— soit une stéatose d'origine alcoolique :
(et le diagnostic sera alors à faire entre une authentique rencontre avec un virus ictérigène et une poussée évolutive d'hépatite stéatosique d'origine non virale).

Cazal et Mirouze pensent que « l'alcool sensibilise le foie aux agents classiquement reconnus comme hépatotropes : les virus hépatiques et les germes intestinaux surtout.

— La malnutrition, surtout protidique, qui réalise des lésions à type de stéatose et de fibrose, telles qu'on peut les observer dans les pays sous-développés. Nous insisterons un peu sur ces lésions d'origine nutritionnelle : c'est dans les territoires d'Outre-Mer surtout que la question a été le mieux étudiée (Delon, Sarrouy, Lebon, Fabregoule en A.F.N., Charmot et Payet en A.O.F.). Il semble qu'il faille insister avec certains auteurs comme Charmot, sur l'importance de cette malnutrition chez le jeune enfant, soumis très tôt dans ces pays à un régime stéatogène (glucides + + +, et peu de protides), et chez qui la diarrhée prolongée, d'origine diverse (mauvaise technique de sevrage, colites, parasitoses, maladies fébriles prolongées), entretiendra cette stéatose. Celle-ci pourra certes régresser totalement dans certains cas (Suckling), mais le plus souvent, elle évoluera vers une cirrhose infantile ou du moins une fibrose indélébile.

Chez l'adulte par contre, une pareille évolution vers la fibrose post-stéatosique est exceptionnelle. De nombreux auteurs s'accor-

dent sur ces faits (Bergeret, Glatzel, Maisin, Deckens...) On admet aujourd'hui que ces lésions seront électivement atteintes par l'alcool, ce qui nous permet d'extrapoler aux virus, sans crainte d'être paradoxal. De plus, de nombreux auteurs (Straub et Schaberg aux Indes Néerlandaises, Beheyt en Afrique du Sud, Davies et Trowell au Soudan anglo-égyptien et surtout S. Stefanovic en Roumanie ont souligné la fréquence de l'évolution cirrhogène de l'hépatite sur terrain de malnutrition).

— Les fibroses hépatiques, banales dans les pays tropicaux, et à qui on attribue une origine parasitaire (bilharziose, paludisme) quand on a éliminé les autres étiologies possibles.

6° - Le rôle de facteurs locaux toxi-infectieux surajoutés :

L'influence cirrhogène des germes intestinaux et biliaires sur les processus d'hépatite est connue surtout depuis les travaux de Chabrol. Ces germes peuvent ou préexister à l'hépatite ou lui succéder (comme le rappelle Traissac, à propos des séquelles digestives et biliaires de certaines hépatites). Chabrol fait jouer un rôle majeur à cette flore microbienne, d'où son idée de pénicillinothérapie systématique.

Citons, sans y insister, les fibroses dues à certaines parasitoses intestinales telles que les a décrites Roch puis, récemment, V. Tudor et coll. à propos de lambliases.

En résumé, on peut retenir le rôle favorisant de l'âge, des facteurs diététiques (alcoolisme inclus) et des tares hépatiques antérieures.

LES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES : LAPAROSCOPIE ET PONCTION-BIOPSIE

On admet actuellement trois types fondamentaux de cirrhoses depuis le Troisième Congrès Panamérican de Cuba, en 1956. Depuis la première classification des cirrhoses proposée par CHARCOT en 1882, un nombre important de classifications lui a succédé.

Dans la période contemporaine, les expérimentateurs et les anatomo-pathologistes ont pris le pas sur les cliniciens pour imposer une doctrine en matière de classification des cirrhoses (CAROLI, MAINGUET et RICORDEAU). Actuellement, cette classification est essentiellement anatomique et pathogénique, plus qu'étiologique.

On distingue (Congrès Cuba 1956) :

— les cirrhoses post-nécrotiques :

Fréquentes chez l'homme après hépatite virale, et dues à un collapsus plus ou moins massif du tissu hépatique. Etendue des placards de nécrose riches en néo-canalicules biliaires et en infiltrats lymphopasmocytaires. Dans leur intervalle, le parenchyme restant subit une poussée régénérative et prend la forme de nodules irréguliers, plus ou moins volumineux, arrondis ou de forme « bizarre ».

— la cirrhose portale ou septale :

Quelquefois associée à une stéatose.

Le plus souvent d'origine nutritionnelle ou alcoolique, quelquefois d'origine virale dans les formes lentement évolutives. Bandes de sclérose plus minces, moins riches en néo-canalicules, nodules de petit volume, dont le point de départ n'intéresse qu'un segment du lobule.

— les cirrhoses « biliaires » :

La cirrhose biliaire débute par une hyperplasie fibreuse de l'espace porte, avec inflammation et nombreux néocanalicules.

Tardivement seulement, remaniement structural global du parenchyme et constitution de la cirrhose authentique. Le vocable « cirrhose biliaire » peut être conservé.

Deux acquisitions récentes, dans le domaine de l'anatomo-

pathologie, ont permis d'éclairer, *in vivo,* les problèmes diagnostique et pronostique, des hépatites virales et des cirrhoses consécutives :

Ce sont la laparoscopie et la ponction-biopsie du foie. Nous les avons utilisées toutes deux dans nos observations.

LA LAPAROSCOPIE

C'est un examen endoscopique d'observation macroscopique dont la méthode, les indications et les résultats sont actuellement bien codifiés. (Caroli au Congrès Français de Médecine de Lausanne, 1959).

« L'aspect macroscopique *in vivo* peut être considéré comme la base fondamentale de la classification des séquelles de l' « hépatite infectieuse » (Caroli et Coll.) « et la catégorie des cirrhoses secondaires à l'hépatite virale est celle où l'endoscopie a le plus d'importance pour fixer le type anatomo-clinique et évolutif et préciser le pronostic » (Caroli et Coll.).

La grande contre-indication demeure l'ascite de volume ++, pour des raisons infectieuses et électrolytiques, et les gros troubles de la crase sanguine.

Au Congrès de Lausanne 1959, Caroli et Coll. ont proposé une classification des cirrhoses basée sur l'étiologie, et dont les subdivisions répondent à l'observation laparoscopique. Ainsi pour les cirrhoses d'origine virale, on trouve par ordre de gravité :

— Atrophie aiguë (fausse cirrhose, avec collapsus massif).
— Atrophie subaiguë avec nécrosclérose diffuse sans régénération.
— Hépatite nodulaire : foie cicatriciel de Kalk, cirrhose macro ou micro-nodulaire post-atrophiques.
— Cirrhose hypertrophique à foie lisse.

1° - Aspect général des lésions observées en Laparoscopie :

Nous nous rapportons à l'article de M. Cachin et F. Pergola, paru dans la *Revue du Praticien* du 11 mars 1960.

a) *Dans la forme habituelle de l'hépatite même prolongée,* la couleur du foie est normale, ou le plus souvent rose pâle ou blanchâtre. La capsule de Glisson s'épaissit. La vésicule biliaire présente assez souvent en surface des modifications inflammatoires.

b) *Mais plusieurs cas peuvent se présenter :*

— Il peut s'agir d'une *hépatite cirrhogène :* on peut alors observer quelques cicatrices étoilées, isolées ou associées à des nodules de régénération, sous forme de « taches rouges » (Hoffetter). L'endoscopie a, par ailleurs, permis de préciser certains points :

• d'une part, la précocité de l'hypertrophie macronodulaire compensatrice. Du point de vue clinique, l'hiatus a pu être très

long entre hépatite et cirrhose et l'hépatite a pu être bénigne ou franche ;

• d'autre part, la corrélation entre le volume du nodule et le pronostic de l'affection, compte tenu de l'hypertrophie globale du foie ; les cirrhoses micronodulaires post-hépatiques, du type Laennec par exemple, ont un pronostic plus sévère que les macronodulaires. Cependant, le pronostic de nodules trop gros devient rapidement mauvais en raison des troubles vasculaires secondaires (hypertension portale) et de la possibilité de dégénérescence maligne) (Crismer, Drèze et Etève). Rappelons que, dans ces cirrhoses macronodulaires, le volume du foie est augmenté ou diminué (l'hypertrophie macronodulaire, si elle évolue, le fera en général vers l'atrophie, toujours micronodulaire (Olmer).

— *Il peut s'agir de formes cholostatiques de l'hépatite* dont le diagnostic se posera avec celui d'ictère rétentionnel par obstruction sous-hépatique.

Deux cas se présentent :

• ou bien il s'agit d'une hépatite cholostatique simple, avec foie vert, et dont l'état de la vésicule biliaire n'apporte aucun argument ;

• ou bien il s'agit d'une hépatite à la fois cholostatique et cirrhogène, avec vésicule biliaire le plus souvent normale, foie verdâtre, avec, par endroits, des plaques de capsulite et des nodules.

Mais ce sont là des problèmes diagnostiques plutôt rares et, le plus souvent, le contexte clinique et biologique ne permet aucun doute.

c) *Au stade de cirrhose post-hépatitique.*

— Le foie

• Le *volume* est variable : ou bien diminué, et irrégulièrement, en ce sens que l'atrophie porte le plus souvent sur le lobe gauche (dans l'atrophie subaiguë par exemple, le foie est toujours diminué de volume), ou bien augmenté (c'est fréquent d'après Crismer).

La ptose est fréquente, ce qui est à l'origine d'erreurs d'appréciation du point de vue clinique pour J. Crismer et Coll.

• L'*aspect :* le plus typique est celui de la cirrhose nacronodulaire (foie pomme de terre des auteurs germaniques avec nodules hyperplasiques séparés par des zones d'atrophie cicatricielle plus ou moins larges. Pergola a retrouvé cet aspect 9 fois sur 16 cas de cirrhose post-nécrotique.

Mais on peut aussi observer ce qu'on appelle le « foie cicatriciel ». Tous les intermédiaires peuvent s'observer entre cette dernière forme et la cirrhose nacronodulaire, suivant l'importance respective des nodules et de la sclérose cicatricielle (Caroli). Quelquefois, sa surface est cloutée, granitée.

On peut aussi observer la cirrhose hypertrophique à foie lisse, mais Caroli pense que sa fréquence n'est que relative, étant due au fait que le diagnostic de cirrhose (vu l'hépatomégalie clinique), est tout simplement plus souvent porté que dans les cirrhoses nodulaires banales. Le pronostic est alors lié, dans cette forme, au volume du foie, toutes choses étant égales par ailleurs sur les plans biologiques et histologiques (les lésions histologiques peuvent même être intenses, diffuses, disséquantes).

— La rate

Elle est souvent hypertrophiée (Pratt, Mallory) alors que, cliniquement, elle est rarement perçue.

— L'ascite

Un épanchement non perceptible à la clinique est souvent retrouvé (Crismer).

2° - Intérêt de la Laparoscopie :

Son application systématique, par certains auteurs, dans les suites prolongées d'hépatites infectieuses, a permis de mettre en évidence des aspects différents de cirrhose, correspondant à un tableau clinique, et même biologique, identique.

Ainsi, une atrophie subaiguë cirrhogène, confirmée biologiquement et cliniquement, peut correspondre à la laparoscopie aussi bien à une cirrhose avec collapsus et nécrosclérose diffuse, mortelle dans la règle, qu'à une cirrhose avec nodules de régénération volumineux et précoces, de pronostic nettement meilleur.

D'où la valeur pronostique de la laparoscopie.

C'est un examen qui, à lui seul, en présence d'une cirrhose d'étiologie inconnue, ne saurait être formel, car les types macronodulaire est post-nécrotique peuvent se rencontrer également dans les cirrhoses éthyliques et post-nutritionnelles (Mac Donald et Mallory). Mais, lorsque l'étiologie virale est soupçonnée, elle est d'un grand secours pour le diagnostic rétrospectif d'hépatite.

LES DONNEES HISTOLOGIQUES

Apportées par la ponction-biopsie du foie, elles permettent de corriger ou de compléter les faits cliniques. Nous les avons utilisées dans la plupart des observations que nous rapportons plus loin.

Quelques inconvénients, à vrai dire mineurs, et exposés par J. Caroli au Congrès de Lausanne 1959, restreignent l'emploi de cette méthode :

— il vaut mieux l'éviter quand existent des troubles importants de la crase sanguine et une ascite abondante ;

— elle peut être « blanche », surtout si la méthode employée est peu traumatisante (Menghini et Silvermann) ;

— les résultats peuvent varier avec le lieu de la ponction : en effet, dans la cirrhose post-hépatitique, la désorganisation du tissu est telle que des zones nodulaires peuvent voisiner avec des zones de sclérose.

Au stade initial de l'hépatite virale

L'atteinte virale est à la fois « parenchymateuse et interstitielle » (Orcel).

— La mésenchymatite inflammatoire.

On retrouve presque constamment une infiltration inflammatoire à cellules mononucléées, dans les espaces porte et les sinusoïdes, diffuse avec peu de polynucléaires, et surtout des lymphocytes et des plasmocytes.

Les cellules de Kuppfer sont très hypertrophiées.

Le dépôt pigmentaire dans les espaces porte est discret, et il peut y avoir une cholostase discrète.

— L'atteinte parenchymateuse :

Typiquement, il s'agit d'une nécrose avec cytolyse. Mais on a insisté sur l'aspect de ballonnisation et de clarification cellulaire qui est le plus souvent rencontré, sans stéatose.

Le problème de l'évolution des lésions histologiques

« Qu'elle succède à la nécrose, au granulome péri-portal ou à la stase biliaire, la sclérose constitue le problème majeur de l'évolution des hépatites épidémiques. » (Orcel).

« Or, la simple étude d'un foie d'ictère aggravé infectieux montre que l'évolution cirrhogène y est souvent esquissée dans ses grandes lignes » (Orcel) et qu' « une sclérose incontestable s'associe aux stades initiaux de l'hépatite. »

1° - Les lésions parenchymateuses :

On admet actuellement que leurs modalités évolutives, très diverses, sont actuellement « essentiellement sous la dépendance du mode d'agression virale » (Orcel) et Popper admet que la forme nécrotique massive est surtout à l'origine de la cirrhose macronodulaire et la forme à foyer disséminés de nécrose, à l'origine de la cirrhose septale.

C'est là que la ponction biopsie présente tout son intérêt, car une hépatite discrète, et même anictérique, peut s'accompagner de nécrose cellulaire étendue (M. Ferrand).

La régénération parenchymateuse, qui règle en majeure partie le pronostic de l'hépatite, peut être très importante (phénomène de lysoplasie de Fiessenger). Elle est soumise à différents facteurs :

— Il faut que la périphérie du lobule, lorsque la nécrose est à début centro-lobulaire, soit respectée, pour qu'il y ait régénération cellulaire (Thaler, Ekrem).

— Pour G. Mayer, il faut d'une part une irrigation suffisante. (Or, on sait aujourd'hui, comme nous l'avons déjà signalé plus haut, qu'après une nécrose plus ou moins massive, il s'établit des shunts veineux intra-hépatiques, et même artéro-veineux ; et ces shunts peuvent exclure totalement une portion de parenchyme (Baggenstoss). En plus de ces anastomoses, il y a l'œdème cellulaire, qui constitue lui aussi un obstacle à une bonne vascularisation.

D'autre part, il faut, toujours selon Mayer, une évacuation biliaire correcte, ce qui n'est pas toujours réalisé (cf. les formes cholostatiques et inflammatoires en même temps).

2° - Les lésions mésenchymateuses :

— la question de la fibrose post-hépatitique persistante. Sarrouy, dans une série d'ictères prolongés avec cholostase, a pu observer, grâce à la ponction biopsie, une fibro-sclérose centro-lobulaire pénicillinée chez l'enfant et une fibrose péri-portale et intralobulaire avec cellules inflammatoires dans des hépatites prolongées simples, 3 à 6 semaines après l'ictère initial.

Si cette fibrose constitue pour certains auteurs (Teltcharov) un état passager qui peut évoluer vers une régression totale, on peut penser avec Mallet-Guy que l'association de cette fibrose avec une réaction cellulaire inflammatoire est le signe d'un processus sclérogène évolutif.

— la présence d'infiltrats inflammatoires est presque constante au cours de l'évolution cirrhogène et Caroli, après Cazal et Mirouze, pense que « les lésions dégénératives cellulaires et l'inflammation satellite semblent bien constituer l'un des processus cirrhogènes les plus courants ». Avec Himmsworth, ces auteurs ont pu constater que « la survenue d'histiocytes et de macrophages pour résorber les déchets nécrotiques, leur transformation secondaire en cellules fibroblastiques, sont les intermédiaires habituels de la fibrose hépatique post-nécrotique ».

— Les infiltrats à éosinophiles et à plasmocytes, dont le rôle est encore discuté (Cowdry) se retrouvent souvent dans les hépatites prolongées (Weissbrod et Coll.).

— La lymphangite périportale serait, pour certains, une amorce de cirrhose péri-cholangitique (Chabrol, Breton, Eppinger)

— Il faudrait, selon Payen et Orcel, craindre une évolution sclérogène précoce si on observe à la phase d'hépatite des phénomènes hémorragiques mésenchymateux, à type de syndromes de Reilly.

— La cholostase intra-hépatique, dont le rôle cirrhogène est discuté, peut évoluer sur le mode chronique, mais aussi de façon subaiguë (Caroli) ; certains pensent que l'évolution des séquelles cholostatiques de l'hépatite se fait vers la sclérose dans la majorité des cas (Watson et Hoffbauer, H. Kuhn et Mac Mahon).

D'autres auteurs lui accordent un bon pronostic (Sh. Sherlock et St-Shaldon). Il semble qu'il faille se rallier à l'opinion de Pedro-Pons et Coll. pour qui cette rétention biliaire n'a de valeur cirrhogène certaine que si elle est importante, très précoce, et si elle s'associe à une réaction inflammatoire porte évidente.

Récemment, Mallet-Guy a signalé sa responsabilité dans l'apparition, quelquefois, d'une sclérose centrolobulaire. Son association avec une hyperplasie mésenchymateuse nette serait très en faveur d'une évolution vers la cirrhose « biliaire » (Benazet, Eppinger et Watson).

3° - Le problème des pseudo-canalicules biliaires :

Il est maintenant admis que leur valeur fonctionnelle est nulle.

Pour Mallet-Guy, il ne s'agirait là que de simples « témoins d'une extension lobulaire des altérations de l'espace porte ». Pour J. Caroli, ce serait là un phénomène de régénération parenchymateuse.

Délais de constitution de la cirrhose

Ils sont variables, et on a signalé (Pellissier, Froerich, Nicolau) des scléroses disséquantes indiscutables quelques semaines après l'hépatite, à évolution rapidement fatale (c'est la « cirrhose maligne de type sclérohépatite disséquante » de Cazal).

Dans les évolutions cirrhogènes banales, il faut au moins plusieurs semaines et même plusieurs mois pour voir se constituer des lésions de cirrhose à la ponction biopsie (Krarup et Roholm, Benelli et Coll.).

C. Loisy explique cette rapidité d'évolution par le fait que le processus initial est dégénératif et non stéatosique, d'où un stade réversible très bref et la gravité évolutive.

Les lésions de cirrhose constituée

1° - Caractères communs :

— Le parenchyme :

L'altération est de type dégénératif avec vacuolisation ou même nécrose. La stéatose est possible (Olmer) dans de rares cas. L'hyperplasie régénérative est isolée ou de type adénomateux.

— Le mésenchyme :

La fibrosclérose est d'importance variable, le plus souvent fibro-blastique. La réticuline domine chez les sujets jeunes, le collagène à un âge plus avancé (A. Martinari).

Cette fibrosclérose est ou bien systématisée, avec possibilité de sclérose biveineuse (porte et centro-lobulaire), se prolongeant alors entre les lobules par une réaction kupffférienne, ou bien mutilante, se limitant aux territoires de nécrose qu'elle a remplacés. Elle

s'accompagne, assez souvent, d'une réaction inflammatoire qui signe d'ailleurs l'évolution du processus (Mallet-Guy) : à savoir une endothélite, une kuppférite, des amas de cellules mononucléées, une cholangiolite et une péricholangiolite.

2° - Classification histologique des cirrhoses post-hépatitiques :

Les trois types fondamentaux de cirrhose tels que nous les avons décrits au chapitre de la définition restent valables pour les cirrhoses post-hépatitiques (Caroli) :

Les deux sortes de sclérose, systématisée et mutilante, déjà décrites « s'intriquent à des degrés divers au cours de l'évolution cirrhogène des hépatites virales, mais avec des dominantes qui permettent de les classer en deux grands groupes. » (Caroli et Etève). Ce sont la cirrhose post-nécrotique et la cirrhose portale.

En réalité, la notion de « plusieurs types de cirrhoses, voire de tous les types de cirrhoses, s'est imposée » (Sohier et Coll.). En particulier, la cirrhose péricholangiolitique ou « biliaire » (Mallet-Guy et Etève).

Les cirrhoses post-nécrotiques

Nous ne reviendrons pas sur la définition de ce type de cirrhose telle qu'elle a été proposée au Congrès de Lausanne 1959. On les divise en deux groupes :

1° - L'atrophie subaiguë :

Aboutissant à l'atrophie fibreuse à peu près complète du parenchyme (Orcel) par réveil inflammatoire de multiples foyers, en poussées successives, et par troubles circulatoires (le foie est alors atrophié).

On observe des zones de sclérose atrophiques avec larges bandes denses de fibres de collagène sans aucune cellule hépatique ; la disposition anarchique de cette sclérose est un caractère important (Smetana, Keller, Dubin). Si la cirrhose est jeune et évolutive, il existe de nombreuses cellules inflammatoires. La veine centro-lobulaire est ici en position normale (notion récente et importante). Les néo-canalicules biliaires sont nombreux.

2° - La cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory typique :

Il s'agit là, non d'un passage de l'ictère grave à la cirrhose, mais d'une lésion évolutive intermédiaire, plus chronique que l'ictère grave, plus aiguë que la cirrhose.

Les phénomènes de régénération parenchymateuse sont ici au premier plan (Orcel), entraînant un bouleversement architectural. Ici, la densité de la sclérose, son étendue et sa disposition sont fonction de la durée d'évolution du processus.

D'après Olmer et Casanova, le diagnostic clinique de cirrhose de M.M.M. ne peut être affirmé que si, par ailleurs, l'examen histologique est « possible, suffisant et formel ».

La « post-necrotic cirrhosis » décrite aux U.S.A. (Sheldon et James) et le « kartoffel leber » de Kalk en sont les équivalents.

Deux remarques s'imposent :

— d'une part, la répartition inégale des lésions est un caractère que l'on ne retrouve pas, du moins à un tel degré, dans les cirrhoses éthyliques et les cirrhoses nutritionnelles graves ;

— d'autre part, la lésion hépatique de la cirrhose post-nécrotique est souvent moins mutilante lorsque l'hépatite a été anictérique.

Il existe un type post-nécrotique d'origine éthylique, mais il se différencie alors de la cirrhose post-virale par l'infiltration graisseuse, la prédominance des granulocytes à répartition péri-portale, la focalisation moins nette des lésions (Congrès de Lausanne, 1959).

Des intermédiaires histologiques peuvent s'observer entre l'atrophie subaiguë et la cirrhose de M.M.M. typique : tout est fonction des cas individuels, Orcel, Kunkel et Labby).

N. B. — La cirrhose post-nécrotique, si elle continue à évoluer, pourra aboutir à un aspect de cirrhose septale type Laennec (de nombreux auteurs). Un type intermédiaire en est le « granular post-hepatitic type » de Popper et Baggenstoss. On fait jouer actuellement un grand rôle aux facteurs vasculaires dans la pathogénie de cette évolution (maladie auto-entretenue).

La cirrhose portale de type Laennec

C'est la « diffuse septal cirrhosis » de Popper ; le pourcentage des hépatites cirrhogènes évoluant vers ce type n'est pas déterminé. En tout cas, ce type histologique peut parfaitement relever d'une origine virale, et A. et H. Monges (Assises Françaises de Médecine 1954) ont démontré par ponction-biopsie l'existence d' « hépatites infectieuses pures évoluant vers la cirrhose de Laennec adulte, en dehors de tout facteur cirrhogène associé ».

« La régénération se ferait régulièrement, accompagnée d'une poussée parallèle de fibres de réticuline » (Liang et Tung). Ce type d'évolution cirrhogène est de rapidité variable, mais un délai de un mois a pu être observé par Krurup et Roholm.

La cirrhose péri-cholangitique dite « biliaire »

L'intervention de l'hépatite virale dans sa pathogénie ne semble plus être contestée depuis que l'on a pu suivre par ponction-biopsie son apparition progressive (P. Ravault, Axenfeld et Brass).

On pense qu'elle est l'aboutissant d'une association : réaction mésenchymateuse nette et inflammatoire et rétention biliaire (cela a d'ailleurs été le cas pour un de nos malades, celui de l'observation N° 2).

— L'atteinte parenchymateuse est en général discrète, avec le plus souvent, une simple surcharge en pigments biliaires et la structure lobulaire est assez bien conservée (Pedro-Pons et Coll.).

— L'atteinte mésenchymateuse est, par contre, au premier plan : On observe une « hyperplasie mésenchymateuse à prédominance portale » (Orcel) avec nombreux infiltrats inflammatoires à polynucléaires, lymphomonocytes et hyperplasie kupffférienne.

La stase biliaire est évidente dans les espaces porte élargis et dans les capillaires intralobulaires sous forme de trhombi, mais Caroli fait observer qu'il n'y a pas de foyers d'apoplexie biliaires comme dans l'ictère par rétention et que les canaux biliaires porte sont de calibre normal.

Les cirrhoses dites « réversibles »

Chabrol avait déjà parlé de ces « ictères cirrhogènes curables et Giraud et Cazal, en 1944, affirmaient l'existence de cirrhoses réversibles, sur la foi de ponctions biopsies systématiques dans les suites d'hépatite virale.

Par la suite, d'autres auteurs confirmèrent ces données (Logan, Grosdidier, Michon, Lascombes...) et en particulier Drèze et Etève à propos de deux cas.

On s'est même demandé si la rareté relative des cirrhoses post-virales ne tenait pas en partie à cette possibilité de régression d'une cirrhose déjà constituée (J. Grosdidier). En réalité, il s'agissait dans tous ces cas, de simple fibrose, le plus souvent inflammatoire, sans bouleversement architectural. Mieux, le microscope électronique a pu prouver que beaucoup de ces soi-disant fibroses n'étaient en réalité que des amas de cellules dégénérées ou inflammatoires (Turpin et Coll., Cachera et Darnis).

N. B. - Intérêt de la ponction biopsie du foie :

Elle a permis de mettre en évidence des cas typiques de cirrhoses post-hépatitiques, alors qu'aucun épisode ictérique précurseur n'était retrouvé dans les antécédents. (De Smet au Congo Belge). C'est, comme le soulignent Caroli et Coll., un fait de première importance pour dépister des cirrhoses latentes, dans les épidémies surtout (après avoir évidemment éliminé une origine éthylique ou toxique ou même carentielle).

Par ailleurs, dans les cirrhoses post-nécrotiques asymptomatiques, elle est souvent plus utile que les tests biologiques, peu spécifiques à ce stade (E. Aron et P. Jobard).

Dernier fait intéressant : elle peut donner quelquefois des résultats en contradiction avec la clinique. Ainsi, des signes cliniques évidents d'insuffisance hépato-cellulaire peuvent coïncider avec une altération à peu près nulle du parenchyme

hépatique : « presque toujours, dans de tels cas..., le parenchyme est court-circuité et se trouve physiologiquement exclu. » (Cazal et Mirouze).

VALEUR COMPAREE DE LA PONCTION-BIOPSIE ET DE LA LAPAROSCOPIE

— Toutes deux constituent un moyen sûr de diagnostic des cirrhoses post-hépatitiques latentes (Crismer, Drèze et Etève), alors que « le tableau clinique est celui de banales hépatites à rechutes, d'ictères traînants prolongés, sans signes de cirrhose ». Les données anatomiques, surtout celles de la laparoscopie, sont alors précoces.

— C'est dans les cirrhoses hypertrophiques à foie lisse que se conjuguent le mieux leurs avantages communs : la laparoscopie peut même corriger les données de la ponction-biopsie (et celles du laboratoire), car une nécrosclérose à l'examen histologique n'est de mauvais pronostic que si elle est associée à un foie atrophique.

— Dans la cirrhose post-nécrotique banale, nodulaire, il peut y avoir discordance entre laparoscopie et ponction-biopsie (Crismer, Drèze et Etève) en raison de « la petitesse des fragments ramenés et de l'hétérogénéité des lésions ».

— Pour le diagnostic des cirrhoses « biliaires », quelquefois impossible par la clinique et les tests biologiques, la laparoscopie, plus que la ponction-biopsie, est très utile.

— L'idéal serait évidemment de pouvoir pratiquer ces deux examens chez le même malade. Pour Caroli, « les données de la ponction-biopsie doivent être ou remplacées si celle-ci est impossible, ou complétées et corrigées par les données morphologiques macroscopiques non seulement cliniques, mais également endoscopiques ».

DONNEES BIOLOGIQUES

Les tests biologiques valables pour l'étude de l'hépatite, de son évolution cirrhogène et de la cirrhose post-hépatitique constituée peuvent se résumer en :

— TESTS D'EXPLORATION HEPATIQUE :

à savoir :

Tests de cytolyse,
» inflammatoires,
» parenchymateux, fonctionnels,
» de rétention biliaire.

Les premières et les deuxièmes étant les reflets de l'atteinte parenchymateuse, les troisièmes, de l'atteinte mésenchymateuse, les derniers enfin d'une atteinte mixte.

— PERTURBATIONS HEMATOLOGIQUES :

1° - Perturbations biologiques dans l'exploration hépatique :

a) *Les idées générales.*

Leur étude présente un intérêt certain, surtout dans la mesure où on a pu les suivre depuis le stade initial d'hépatite, et c'est de leur courbe évolutive surtout qu'on en déduira un pronostic. La persistance ou l'aggravation de leur perturbation, associée à des signes cliniques d'hépatite chronique ou d'hépatite à rechutes constitue, pour beaucoup d'auteurs, un signe d'évolution cirrhogène probable, par « processus inflammatoire ou dégénératif ». (L. Silva et Coll.).

Il faut cependant faire deux restrictions à cette assertion :

— D'une part, ils ne reflètent pas toujours le véritable état du foie et « des formes graves, évolutives, peuvent coïncider avec des épreuves fonctionnelles négatives »..., « des formes légères coïncider avec des épreuves intensément positives ».

Et certains auteurs, comme Cachin et Pergola, ne se fient jamais à eux seuls.

D'autres, au contraire, signalent que des cirrhoses macronodulaires hypertrophiques dont les tests fonctionnels parenchymateux (B.S.P. surtout), sont défavorables, ont pour substratum des

lésions histologiques très discrètes et avec des nodules de régénération en pleine activité.

De fait, on a pu vérifier par les méthodes de perfusion intra-hépatique (Popper) que ces nodules sont très souvent court-circuités en raison des shunts veino-veineux et artério-veineux intra-hépatiques. Aussi, on admet, depuis peu de temps, que l'insuffisance hépatique peut être due à une insuffisance circulatoire locale.

— D'autre part, les différents tests cités ne marchent pas toujours de pair, suivant le balancement entre lésions parenchymateuses et lésions mésenchymateuses. Cependant, les tests de traversée hépatique (B.S.P. surtout), le test de Gros (floculation) et les données de l'électrophorèse, à eux seuls, constituent un très bon indice d'évolution, cirrhogène ou non, pour Aron et Jobard, G. Boudin. Par contre, si la cirrhose évolue vers le type cholostatique, les tests fonctionnels parenchymateux peuvent être normaux ou presque (galactosurie provoquée et degré d'estérification du cholestérol), alors que les tests d'inflammation et de rétention biliaire sont en général évidents (Caroli et Etève).

b) *Les perturbations biologiques proprement dites.*

En rappelant les principales épreuves de laboratoire, nous indiquerons les particularités propres aux cirrhoses méta-ictériques.

Tests de cytolyse

1° - Transaminases sériques

Seules nous intéressent ici les transaminases : glutamique oxalo-acétique (S.G.T.O.) et glutamique pyruvique (S.G.P.T.), les plus utilisées en pathologie hépatique. La seconde est d'ailleurs plus spécifique des lésions hépatiques que la première, car en plus grande abondance dans le foie (Wrobleski).

Témoins sériques de la nécrose hépatique, elles sont assez rapidement éliminées du sérum sanguin ; aussi leur dosage doit-il être précoce quand on soupçonne un processus hépatitique primitif ou une rechute.

On sait que leur taux normal est de 41 ± 15 unités p./l. pour la S.G.T.O. et de 25 ± 20 unités p./l. pour la S.G.P.T., selon la méthode de Reitman et Frankel, avec un rapport S.G.T.O./S.G.P.T. de 1,6.

— *Dans les hépatites aiguës :*

C'est surtout la S.G.P.T., plus que la S.G.T.O. qui est augmentée (Domart et Coll.).

Cette élévation du taux est précoce et peut même précéder de plusieurs jours l'apparition de l'ictère. On a pu observer des chiffres extrêmes de 2.500 unités/l. pour la S.G.T.O. et de 3.000 pour la S.G.P.T.

Mais il n'y a pas toujours de parallélisme entre la gravité évolutive de l'hépatite et le taux des transaminases. La baisse de ce taux est précoce, surtout pour la S.G.T.O. (avant un mois en principe) et la persistance d'un taux élevé, surtout de la S.G.P.T. doit faire redouter la persistance de la nécrose et l'évolution cirrhogène (Wrobleski, Gervais et la Due).

On n'a pas trouvé de corrélation entre les courbes évolutives de la transaminasémie et de la bilirubinémie (Fauvert, Domart)... c'est donc bien un test du nécrose.

— *Dans les cirrhoses post-hépatitiques :*

Les poussées évolutives se marquent surtout par une augmentation de la S.G.P.T. (Biserte, Zerah et Pérez, Boivin et Besson)...

Cependant, à la période terminale, le parenchyme arrive à disparaître peu à peu et le taux des transaminases peut même être inférieur à la normale (Schwartzmann et Leduc).

Il est évident que si un taux élevé de ces transaminases coïncide avec une scène clinique d'hépatite en évolution, et avec des lésions hépatiques accentuées, l'évolution cirrhogène est certaine (Cachin).

Le dosage des transaminases présente d'autres intérêts, à savoir :

— Le diagnostic différentiel avec la cirrhose éthylique : le taux de la S.T.G.P. ne dépasse jamais 100 en principe (Fauvert et Boivin, Aupezy et Coll.) et une poussée ictérique sur une cirrhose éthylique ne s'accompagne pas toujours d'une augmentation des transaminases (notion toute récente), à l'inverse des poussées évolutives sur une cirrhose post-nécrotique.

— La surveillance de l'effet de la corticothérapie quand la cirrhose est confirmée (Hartmann et Fauvert, Lindner...)

— Le diagnostic et la surveillance des formes anictériques d'hépatite virale et des rechutes anictériques des hépatites évolutives (Schneider et Mosley).

— Le diagnostic des cirrhoses péri-cholangiolitiques, avec stase biliaire, sans signes cliniques évidents. Il y a alors atteinte infrahistologiques de la cellule hépatique, car les transaminases sont très souvent augmentées. La S.G.T.O. est alors en principe inférieure à 300 unités.

2° - Sidérémie

Le foie, qui contient à peu près 15 % du fer de tout l'organisme, sous forme de ferritine, mettra, à l'occasion de toute atteinte nécrotique du parenchyme, du fer en liberté, qui ne sera d'ailleurs pas éliminé spontanément. Dans les hépatites virales, le taux peut passer du chiffre normal de 110 à 130 gammas/100 cc. à 2 et même 300 gammas, encore que ce chiffre peut être faussé par l'hémolyse, assez fréquente, et par les surcharges martiales métaboliques.

Etant donné que ce fer sérique ne s'élimine pratiquement pas (Goldstein), c'est surtout l'étude de sa courbe qui présentera un intérêt et toute augmentation du taux à l'occasion de récidives d'hépatite, ou au cours de l'hépatite chronique, ou encore à la période de cirrhose constituée, sera le témoin d'une poussée nécrotique concomitante.

Il est également admis que toute sidérémie basse est contre le diagnostic d'hépatite virale active (Warter).

Tests de rétention biliaire

1° - Les pigments biliaires

a) *Dans le sang :*

Ils sont en principe toujours augmentés à la phase d'hépatite, surtout la bilirubine indirecte ou « libre », ce qui prouve que c'est surtout l'hépatonécrose et l'hémolyse qui interviennent. D'un taux normal de bilirubine totale à 20 mg. o/oo, on peut monter à 500 mg.

Dans les suites de l'hépatite aiguë, sa persistance isolée est fréquente (J. Gietka et Coll.), mais sa valeur pronostique n'est pas connue. Par contre, son association avec des tests inflammatoires très positifs, doit laisser soupçonner l'évolution cirrhogène (Chabrol) et c'est alors la bilirubine indirecte qui augmente surtout (l'obstruction mésenchymateuse s'installe alors).

Au cours de la cirrhose post-nécrotique constituée, son taux est variable (Crismer) et dépend du type de la cirrhose, mais on la retrouve augmentée au moment des rechutes ictériques, alors que ce taux augmente peu lors des poussées ictériques dans les cirrhoses.

b) *Dans les urines :*

La présence d'urobiline urinaire en quantité anormale peut aussi servir au diagnostic des formes anictériques d'hépatite virale et à celui des rechutes anictériques lors de la cirrhose constituée (M. Ferrand).

2° - Les phosphatases sanguines

Suivant la présence ou non d'une rétention biliaire, on peut les trouver augmentées ou normales. D'après Mallet-Guy, l'étude du rapport phosphatasémie - bilirulinémie donnerait des résultats plus précis (Cachin et Pergola).

3° - Les sels biliaires

Nous n'y insisterons pas, car ils sont rarement augmentés au cours de l'hépatite virale.

4° - Le cholestérol sanguin total

Nous l'avons retrouvé augmenté dans certaines de nos observations d'hépatite chronique évolutive à forme cholostatique et dans certaines cirrhoses de type biliaire.

Tests de réaction inflammatoires

Dans l'hépatite virale et son évolution cirrhogène, les perturbations protidiques sont au premier plan et sont dominées par l'hypo-albuminémie et l'hyper-gammaglobulinémie. Et la persistance de ces troubles, après la phase initiale d'hépatite, peut servir aussi à établir un pronostic : ainsi, Fauvert et Hartmann voient dans une hyposérinémie sévère associée à une hyper-gammaglobulinémie post-virale, un élément d'évolution cirrhogène.

Nous ne parlerons pas ici de l'hypo-albuminémie qui est en fait un test d'atteinte parenchymateuse.

1° - L'électrophorèse sur papier

L'hyper-gammaglobulinémie est surtout significative.

a) *Les globulines alpha :*

Leur sens est encore obscur. Actuellement, on pense que leur augmentation correspond à une inflammation et leur diminution à une nécrose. Tout récemment, on a insisté sur la fréquence de leur chute, surtout pour les alpha 2, dans les cirrhoses sévères (Demeulenaere et Wiene). Au stade d'hépatite, Caroli pense qu'un pourcentage de alpha 2 inférieur à la normale signe une nécrose sévère.

b) *Les globulines bêta :*

Là encore, leur signification est obscure (A. Pedrazzini) ; on a signalé leur augmentation à l'occasion de la cholostase post-hépatitique, quand elle existe, et dans les cirrhoses cholangiolitiques. Leur diminution correspondrait à une dégénérescence parenchymateuse.

En tous cas, des modifications sensibles des alpha et des bêta ne sont pas courantes dans la cirrhose pure. (A. Pedrazzini, Villa et Beckmann). Il faut des affections intercurrentes extra ou intra-hépatiques, qui sont liées indirectement à la cirrhose en ce sens qu'elles diminuent le pouvoir de défense de l'organisme.

c) *Les globulines gamma :*

Que ce soit au cours des hépatites virales ou de leurs cirrhoses consécutives, on retrouve presque constamment un taux élevé de gamma (Kunkel et Labby, R. Cattan) ; test de mésenchymatite inflammatoire, ces gamma seront aussi augmentées au moment de chaque poussée évolutive et leur fluctuation dans les hépatites chroniques est pour P. Gallus un bon signe d'évolution cirrhogène.

Sur le tracé, les pics gamma et bêta sont souvent difficiles à séparer (Régniers et Wiene) et on pense actuellement que cette soudure est « très caractéristique d'un état pathologique et est le reflet d'une dysprotéinémie telle qu'elle est provoquée par une évolution cirrhogène le plus souvent. » (Les auteurs).

2° - Valeur de la fiche réticulo-endothéliale de Sander et Vargues

C'est la courbe de précipitation des euglobulines en fonction du pH. La courbe des alpha, bêta ou gamma euglobulines permet de suivre l'évolution d'une hépatite virale et d'y soupçonner un processus cirrhogène. C'est la réaction qui met le mieux en évidence la labilité plasmatique au cours des hépatites et des évolutions cirrhogènes (Boselli et Vargues). Elle n'est pas spécifique, ni d'une atteinte hépatique, ni d'un processus inflammatoire, car on peut retrouver les mêmes altérations au cours du myélome multiple, du kala-azar et de la macro-globulinémie de Waldenstrom. « Mais, appliquée à l'exploration hépatique, elle met en évidence, dans des circonstances particulières, la réaction inflammatoire qui est la conséquence fréquente des altérations pathologiques du foie. » (Aron et Goldefy).

Pour les sérums normaux, la précipitation s'étend entre pH 7,5 et 4,5 avec un sommet qui se situe entre 5,5 et 6. Les différents pics, alpha, bêta et gamma chevauchent entre eux.

— *Dans l'hépatite épidémique,* le taux des gamma-eu passe facilement à 5 g. litre pour descendre à moins de 1 g. après trois mois, mais ce taux n'est pas proportionnel à la gravité de l'hépatite (Aron et Goldefy). Le taux des bêta-eu revient à la normale en deux mois au maximum. L'altération des alpha-eu semble minime ou nulle.

— *Dans l'hépatite sérique,* il y a peu de changement par rapport à la normale ; l'aspect est cependant légèrement cirrhogène (les gamma-eu sont un peu augmentées et les alpha-eu sont un peu diminuées).

— *Dans l'hépatite cholostatique,* l'aspect est celui d'une courbe de rétention biliaire avec augmentation discrète des bêta-eu et des alpha-eu.

En conclusion, si les bêta-eu et les alpha-eu ne constituent pas un indice d'évolution cirrhogène sûr (Popper, Caroli, Raynaud), les gamma-eu ont une valeur certaine par leur augmentation. Pour Caroli et Charbonnier, un taux de gamma-eu double de la normale est un signe en faveur d'une hépatite cirrhogène avec ictère. Charmot, à propos des observations que nous avons recueillies, souligne leur valeur pronostique, et la constance de leur augmentation au cours de chaque poussée clinique d'une hépatite chronique.

3° - Immuno-électrophorèse et bêta-2 macro-globuline

Ce qu'on appelle la bêta-2 M. est une macro-globuline de constante de sédimentation élevée. Elle migre à l'électrophorèse simple avec les gamma normales, mais l'immuno-électrophorèse montre qu'elle en est antigéniquement distincte. On sait que les cirrhoses avec macro-globulinémie ont été étudiées à Marseille

par le Professeur J. Olmer et à Paris par le Professeur Cattan. On peut la soupçonner sur un taux élevé de gamma-eu globulines (fiche rét. end. et réaction de Sia).

Sa signification est discutée, mais son apparition au cours de l'ictère viral et des cirrhoses post-hépatitiques a été plusieurs fois signalée (F.-W. Schmidt et E. Wildhirt, R. Fauvert).

Signalons pour mémoire que l'ultra-centrifugation peut aussi permettre de la mettre en évidence, mais qu'elle est très rarement pratiquée parce que de technique difficile.

4° - Tests de floculation

On sait que ce sont des tests de labilité plasmatique, mais ils relèvent en fait de plusieurs causes : l'hyper-gamma globulinémie, la bêta-2 M., l'hypoalbuminémie et le taux des lipoprotéines.

Nous rappellerons brièvement les principaux tests utilisés.

— Mac Lagan : Il est très positif dans les formes aiguës d'hépatite. C'est un test de contrôle évolutif de l'hépatite très valable. Sa valeur dans la cirrhose est discutée.

— Gros : Test d'hypoalbuminémie, très valable pour le diagnostic des cirrhoses post-hépatitiques et pour celui des états de pré-cirrhose.

— Hanger : Test d'hyperglobulinémie surtout ; il est valable dans les formes chroniques de l'hépatite et pour suivre l'évolution d'une cirrhose post-virale (F. Michael et Coll.).

— Kunkel : Test au sulfate de zinc qui reflète l'hyperglobulinémie. Il a donc les mêmes indications que le Hanger.

— Test au rouge colloïdal (Ducci). Crismer, Benazet, Sohier et Fontanges lui accordent une grande valeur pour suivre une évolution cirrhogène.

— Test au cadmium : Alors qu'il est souvent négatif dans la cirrhose éthylique, il est pratiquement toujours très positif dans la cirrhose post-hépatitique.

Valeur de ces tests de floculation

Selon Vargues, ces tests sont en rapport essentiellement avec le taux des gamma-euglobulines.

Pour Fauvert, il existe une corrélation significative mais assez faible entre les perturbations de ces réactions, d'une part, et le taux des gamma-globulines, d'autre part. Ce dernier n'est donc pas le seul facteur intervenant dans leur perturbation. Il faut encore tenir compte sans doute des lipoprotéines et probablement aussi de l'albuminémie.

Ils présentent un certain intérêt diagnostique : Fauvert pense qu'ils interviennent dans le diagnostic de 1/5e des cas de cirrhoses. Pour le diagnostic étiologique, il faut remarquer que leur positi-

vité est bien plus fréquente dans la cirrhose post-virale qu'en cas de cirrhose éthylique (Cattan, Bonfils).

Leur positivité isolée, sans signes cliniques ou histologiques associés, ne semble pas de grande valeur pour juger de la gravité d'une hépatite ou de son potentiel évolutif vers la cirrhose (L.-C. Silva).

Si, au cours d'une rechute d'hépatite, ictérique ou non, on observe une aggravation de la perturbation de ces tests, on peut en déduire qu'il y a une poussée évolutive réelle.

Leur positivité, au cours de la cirrhose biliaire, est de signification discutée ; car elle n'est pas constante. Aussi, il ne semble pas qu'elle soit liée directement à la rétention biliaire (Caroli et Etève).

Il faut enfin noter une dissociation fréquente entre ces différents tests (P. Alphonse et R. Junet).

Dans une mise au point récente, A. Lemaire et Nguyen The Minh pensent que, dans un ictère récent, la forte positivité des tests de Mac Lagan et Sellek-Frade (à l'acétate de cuivre) évoque l'hépatite infectieuse, que la pratique répétée de ces tests permettra d'en suivre l'évolution ; leur négativité permet, d'après ces auteurs, d'éliminer une évolution cirrhogène au cours d'une hépatite chronique. Leur dissociation (Mac Lagan négatif ou normal et Sellek-Frade + + +) signifie, toujours selon eux, une poussée ictérique simple au cours d'une cirrhose.

5° - La vitesse de sédimentation

Elle présente ici un intérêt mineur car plusieurs facteurs commandent son taux : l'anémie, si elle est importante, le déséquilibre protidique, le processus infectieux... Une discrète élévation de la V.S. est fréquente en cas d'hépatite prolongée (J. de Groote) et doit faire suspecter, selon cet auteur, une évolution cirrhogène. Nous l'avons retrouvée inconstamment élevée au cours des poussées ou des rechutes d'ictère.

Tests d'insuffisance cellulaire

a) *Les clearances :*

On sait qu'elles reflètent le pouvoir d'épuration plasmatique par le foie.

— *La clearance de la B.S.P. :* C'est la plus répandue, cependant la technique normale ne permet pas de faire la différence entre un ictère par hépatite et un ictère rétentionnel, quand le diagnostic différentiel se pose. Aussi, la variante introduite par Nys-Caroli, qui consiste à étudier la pente d'élimination prolongée est-elle beaucoup plus utile (le profil de la courbe est différent, avec une pente P2 modérément perturbée dans les ictères par hépatite).

Signalons un dernier perfectionnement apporté à cette méthode, à savoir le tubage duodénal minuté avec étude du temps d'apparition de la B.S.P. dans la bile : Caroli lui prête une grande valeur. Normalement, et en cas d'hépatite, même cholostatique, la B.S.P. apparaît dans la bile au bout de 15 à 25 min. ; si elle apparaît après 25 min., il s'agit d'une rétention biliaire par obstruction sous-hépatique ; si, au contraire, son temps d'apparition est inférieur à 10 min., il faut, selon Caroli, penser à une évolution cirrhogène de l'hépatite.

De toutes façons, la réaction à la B.S.P. normale (par prélèvement sanguin) conserve toute sa valeur et Caroli a pu dire que « tout individu qui a une réaction à la B.S.P. dans les limites de la normale n'est pas un cirrhotique ». Fauvert, Boudin, Chabrol... ont insisté, après Penro-Pons, sur sa perturbation plus grande dans la cirrhose post-nécrotique que dans la cirrhose éthylique. Il est possible, par ailleurs, de faire la distinction entre hépatite aiguë primitive et poussée ictérique au cours d'une cirrhose grâce à l'étude de la pente d'élimination prolongée dans le sang. Dans ce dernier cas, la pente P 2 n'est que très peu changée.

— *La clearance à l'or colloïdal :* Moins souvent pratiquée, elle renseigne sur la modification du débit circulatoire intra-hépatique.

b) *L'épreuve de la galactosurie provoquée de* Fiessenger, Olivier et Herbain :

On peut l'utiliser pour déceler une évolution cirrhogène (L. Remelli, Chabrol, Boudin). On connaît ses perturbations dans l'hépatite et dans la cirrhose constituée.

c) *L'hypoalbuminémie :*

— Au stade de l'hépatite initiale, même dans les formes anictériques, elle est présente, mais elle n'est pas en rapport direct avec la gravité de la nécrose.

— Dans les hépatites chroniques évolutives, son taux ne reflète pas exactement la gravité du processus cirrhogène, car la diminution de la sérine peut être plus relative qu'absolue, en particulier dans les cas ou l'hyperglobulinémie est très accentuée. (Crismer, Baggenstoss et Stauffner).

— Au stade de cirrhose post-hépatitique, son taux peut être très bas, sans remontée possible avec la plasmathérapie (Kunkel et Labby, Cachin et Cachera), alors que dans la cirrhose étylique, il est peu touché. On retrouve ces données dans l'hépatite cholostatique et dans sa séquelle possible : la cirrhose biliaire (Pedro-Pons).

d) *Le cholestérol estérifié :*

L'abaissement de son taux, qui correspond à une atteinte parenchymateuse même discrète, est retrouvé dans l'hépatite aiguë et cirrhogène (M. Michael et Coll., Turpin et Coll.).

e) *Le dosage des œstrogènes urinaires :*

Nous rappellerons seulement que l'augmentation de leur taux après la phase d'hépatite, constitue pour certains auteurs (S. Egeli Ekrem) par exemple, un indice d'évolution cirrhogène.

f) *Les tests de coagulation sanguine :*

Nous n'insisterons pas sur le dosage de la prothrombine, qui est le plus couramment pratiqué, dosage qui reflète l'atteinte parenchymateuse.

2° - Les perturbations hématologiques :

Elles portent sur les différentes lignées sanguines et sur la volémie.

L'anémie

Des travaux récents, à l'aide du chrome 51 et du fer 59, ont permis de constater que dans la plupart des cas, quand il y a anémie, elle est due à l'association de deux mécanismes essentiels : une hyperhémolyse très fréquente, de siège splénique préférentiel, et, moins souvent, à une insuffisance médullaire relative ou absolue.

L'hyper-hémolyse est souvent retrouvée, mais il semble qu'elle soit plus spécifique des hépatites chroniques évolutives et de la cirrhose post-nécrotique que de l'hépatite initiale. P. Boivin la retrouve 9 fois sur 13 au stade de cirrhose post-nécrotique, alors que cette proportion n'est que de 7 /28 dans la cirrhose éthylique.

L'insuffisance médullaire, dont l'existence est d'ailleurs quelquefois confirmée par un taux normal de bilirubine indirecte, peut s'expliquer, d'après Olmer et Casanova, par des composantes nutritionnelles, des perturbations métaboliques, fonctions du processus d'hépatite en évolution, et par l'absence de facteurs anti-anémiques d'origine hépatique. Ce qui expliquerait, selon Olmer, qu'on peut observer des anémies, même très marquées, en dehors de toute spoliation sanguine par hémorragie.

Du point de vue hématologique, elle est le plus souvent modérée et sans altérations cytologiques nettes ; elle est rarement hyperchrome.

La volémie

Il faut en tenir compte dans l'appréciation de l'anémie. Elle est le plus souvent normale dans les formes anascitiques des cirrhoses post-hépatitiques et normale ou augmentée dans les formes ascitiques où l'on observe une hémodilution.

La lignée blanche

C'est une leuco-neutropénie que l'on observe le plus souvent lors de l'hépatite initiale (Olmer, Cachera, Turpin, Bonfils) et sa persistance signe l'évolutivité de la nécrose. Son association avec

une hypoplaquettose serait, selon Bonfils, un signe certain de constitution d'un hypersplénisme. Maintenant, il n'est pas rare d'observer une leucocytose avec polynucléose, se substituant à la leuconeutropénie initiale (Olmer, Turpin, Cachin et Pergola...)

Les agglutinines irrégulières

Nous y reviendrons au chapitre de la pathogénie. Elles ont été parfois retrouvées au cours des hépatites cirrhogènes et des cirrhoses post-virales. Leur rapport avec les perturbations protidiques en général n'est pas élucidé. Pour Cattan, ce sont ou les témoins de la dysprotéinémie ou des agents qui exercent un rôle pathogène (anémie, leucopénie, thrombopénie, anticorps anti-tissu hépatique) ou bien encore de vrais anticorps spécifiques.

LES DONNEES CLINIQUES

L'HEPATITE VIRALE INITIALE ET LES FACTEURS FAISANT CRAINDRE L'EVOLUTION CIRRHOGENE

Nous nous attacherons ici, essentiellement, aux caractères de l'hépatite qui peuvent faire craindre une évolution cirrhogène ultérieure.

— A la phase pré-ictérique :

C'est le cas de ce que l'on appelle le « rhumatisme pré-ictérique » (Cachin et Pergola) et de la longueur de cette phase. (Jersild l'a retrouvée à un mois dans 64 % de ses cas de cirrhoses post-hépatitiques).

— A la période d'ictère :

L'affection peut être normale en durée et gravité et être suivie d'une restauration des signes cliniques et biologiques, sans pouvoir empêcher pour autant l'apparition d'une cirrhose ultérieure (G. Ghermann et V.-V. Papilian). Ce fait est maintenant admis par de nombreux auteurs (Lebon, Benelli et Coll., Sayegh) et Caroli et Etève ont pu dire qu' « un malade qui déjaunit n'est pas un malade qui guérit ». Mais si la bénignité de l'ictère initial ne permet en rien de dire que l'évolution ultérieure ne sera pas cirrhogène, il est par contre admis que la sévérité de l'hépatite initiale est un facteur cirrhogène sûr.

Certains auteurs admettent qu'un ictère grave peut très bien guérir sans laisser de séquelles cirrhotiques (M. Ferrand), mais il semble qu'un recul est nécessaire pour affirmer une telle chose ; la ponction-biopsie pourrait également trancher la question.

L'ictère précédant la cirrhose est souvent, mais non toujours sévère et prolongé ».

— *La sévérité de l'ictère :* Sur le plan clinique, il faut entendre par ictère « sévère » la présence d'une asthénie, d'une anorexie rebelle, d'une splénomégalie précoce (Cachin), les douleurs de l'hypochondre droit (Pedro-Pons) et la diarrhée (Crismer, Drèze et Etève) ; on admet que la diarrhée signe une atteinte pancréatique concomitante.

Signalons enfin que le virus B qui donne, en général, des hépatites sévères, est également plus souvent cirrhogène.

— *L'ictère prolongé :* C'est « celui qui, au bout de quatre semaines, ne présente aucun signe de régression » (M. Ferrand). On pense qu'à ce stade, il y a « ou cholostase secondaire ou processus d'hépatite évolutive » (Le même auteur).

Sa valeur cirrhogène est admise par de nombreux auteurs (A. Vachon, J. Lebon, Runcan...).

L'association avec certains signes cliniques doit laisser soupçonner une évolution cirrhogène dans presque tous les cas pour Turpin et Bergstrand et il faut en particulier retenir, selon ces auteurs :

— les crises douloureuses de l'hypochondre droit, avec souvent augmentation de volume du foie ;

— la persistance de la fièvre ;

— l'apparition précoce d'un syndrome œdémateux ;

— l'absence ou la faiblesse de la crise urinaire normale ;

— l'asthénie ou l'amaigrissement ;

— les épistaxis, l'apparition d'angiomes stellaires.

Ces notions sont confirmées par Creyx et G. Boudin. On a signalé aussi l'ictère prolongé qui résiste aux corticoïdes et aux tubages duodénaux (Caroli).

Les rechutes d'ictère seraient également des éléments d'évolution cirrhogène pour F. Pergola, en particulier d'évolution vers la forme de Mossé-Marchand-Mallory (M. Cachin, A. Vachon, V. Runcan), même si les signes cliniques accompagnant ces poussées rétrocèdent totalement après la rechute.

— Après l'hépatite :

Faut-il accorder une valeur cirrhogène à certains signes résiduels, tels que l'hépatomégalie ou la splénomégalie ou encore l'ascite ?

— il est difficile de dire qu'une hépatomégalie résiduelle est le témoin d'un processus évolutif, de même qu'une régression de l'hépatomégalie est un test de guérison (G. Gherman et V.-V. Papilian).

Pr. de Smet a pu également observer des hépatomégalies résiduelles chez les jeunes Noirs africains, restant telles quelles indéfiniment, sans évolution clinique ni locale.

— l'apparition d'une splénomégalie serait, par contre, pour beaucoup d'auteurs un signe d'évolution cirrhogène (I. Bruckner, Cachin et Pergola), surtout si elle est associée à une ascite.

N. B. - L'hépatite virale anictérique et son évolution cirroghène :

La notion d'hépatite virale anictérique n'est pas récente (Jones et Minot, dès 1923), mais sa potentialité cirrhogène n'est connue que depuis peu.

Le tableau clinique peut être celui d'un épisode gastro-intestinal passager, avec diarrhée et vomissements, douleurs ; ou celui d'un état grippal banal.

Le diagnostic, possible cliniquement, surtout en période d'épidémie ou d'endémie, comme en A.F.N., est grandement facilité par la recherche systématique des transaminases sériques (F. de Ritis et Coll.).

La fréquence des hépatites anictériques est diversement appréciée : Neege, sur un total de 100 hépatites virales confirmées, a découvert 27 % de formes anictériques. Zimmermann donne le chiffre de 37 %. Il est certain qu'au cours des épidémies, cette fréquence est supérieure à ce qu'elle est normalement (M. Cachin). M. Ferrand admet qu'en A.F.N., un pourcentage de 30 est un chiffre minimum.

Sa potentialité cirrhogène est admise surtout depuis les travaux de de Smet au Congo Belge : à l'aide de ponctions-biopsies, en milieu endémique, l'auteur a pu suivre des évolutions cirrhogènes après atteinte anictérique. Récemment, Klatskin (1959), a souligné la fréquence insoupçonnée de ces formes chez la femme (9 cas de cirrhoses post-nécrotiques après hépatite anictérique, dont 5 évoluèrent en moins de 18 mois vers la mort).

Et Caroli (Congrès de Lausanne 1959) pense qu'il faut y rattacher ces cirrhoses de type post-nécrotique dites « cirrhoses nostras d'étiologie inconnue » si souvent observées en A.F.N., au Moyen-Orient... et qui évoluent le plus souvent sous l'aspect d'un syndrome de Banti.

Grau, Molinier, Baudry et Garnier pensent de même.

La date d'apparition de la cirrhose après hépatite virale anictérique est mal connue, mais on sait maintenant qu'elle peut être tant précoce que retardée à plusieurs années (Klatskin, L. Bertrand).

LA CIRRHOSE POST-HEPATITIQUE
LES SIGNES CLINIQUES. — LES FORMES CLINIQUES ET LEUR DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Nous avons vu toute l'importance prise par l'anatomo-pathologie (qu'il s'agisse de la ponction-biopsie ou de la laparoscopie) pour le diagnostic de l'évolution cirrhogène et des différentes formes de cirrhoses.

Et l'on sait que si la plupart des fibroses observées après une hépatite virale ont un caractère commun : un « processus sclérogène évolutif » (Orcel), l'évolution cirrhogène est « susceptible de survenir selon des modalités très diverses qui expliquent la multiplicité des aspects anatomo-cliniques » (Orcel).

On sait aussi que, « de l'équilibre entre la destruction du

parenchyme, sa régénération possible, et la réaction mésenchymateuse, dépendra la forme clinique et le pronostic ».

Mais le parallélisme entre anatomo-pathologie et clinique n'est pas parfait : N. Fiessinger, avec M. Gaultier et M. Bastin, rappelle qu'on peut retrouver les lésions de l'ictère cirrhogène classique aussi bien dans les ictères graves prolongés sans ascite que dans certaines cirrhoses aiguës sans ictère et que, par conséquent, la clinique conserve toute sa valeur. Deux signes surtout sont importants : l'ictère qui traduit l'hépatite dégénérative, le syndrome ascito-œdémateux qui est le témoin d'une cirrhose jeune et extensive. Cependant, le schéma initialement adopté pour les formes anatomiques et défini par le Congrès de Lausanne 1959 reste, en grande partie, valable.

On retrouvera, sur le plan clinique,

1° - la cirrhose post-nécrotique

— *ou précoce = post-ictérique,* sous forme d'atrophie subaiguë ou de cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory ;

— *ou retardée = méta-ictérique,* après rechutes ictériques ou non ;

2° - la cirrhose biliaire ;

3° - la cirrhose de Laennec.

Mais il y a des variantes : ainsi, à un aspect anatomique de cirrhose de Laennec peuvent correspondre, cliniquement, ou un petit foie atrophique, ou une hépatomégalie, toutes deux séquellaires ou au contraire évolutives, ou encore un syndrome s'apparentant à la maladie de Banti (avec hémorragies digestives et grosse rate).

En somme, un même tableau anatomo-pathologique peut correspondre à des spects cliniques différents.

Il faut enfin rappeler l'habituel retard des signes cliniques sur les lésions histologiques (Benelli a montré l'existence de graves lésions parenchymateuses, à la ponction-biopsie, sans signes cliniques) et les altérations macroscopiques (Caroli).

Les signes cliniques de début de la cirrhose

Il semble qu'au cours d'une rechute d'ictère ou de l'évolution d'une hépatite prolongée, soient en faveur d'une constitution de la cirrhose :

— les douleurs de l'hypochondre droit ;

— une dureté progressive du foie (quand il est palpable) ;

— une atrophie progressive du foie ;

— l'apparition d'une circulation collatérale abdominale ou de varices œsophagiennes, ou d'hématémèses (Crismer) ;

— la constitution d'un syndrome œdémateux (membres infé-

rieurs surtout) ou ascitique ou les deux (syndrome hydropigène) ;

— l'apparition d'un ictère, précédant de peu les autres signes classiques de cirrhose (L. Hartmann) ;

— un amaigrissement net et assez brutal (Watson et Hoffbauer).

Le délai d'apparition de la cirrhose

Il est variable pour les différentes formes cliniques et même pour une forme définie (en faisant abstraction de tout facteur hépatique ou extra-hépatique pouvant accélérer l'évolution cirrhogène).

— On a signalé des *cirrhoses très précoces,* quelques semaines après l'hépatite, sous forme de scléro-hépatites disséquantes (S. Nicolau), à évolution rapidement mortelle. G. Lascombes en a signalé chez les enfants.

— Des *cirrhoses plus tardives,* se constituant en plusieurs mois ; J. Balo et Coll., à propos de 20 cas de cirrhoses post-virales observées en tout, en a vu 9 se constituer en moins d'un an, dont 4 de type Laennec et 2 de type macro-nodulaire.

— ...D'autres auteurs signalent des intervalles plus grands : les moyennes admises sont pour Sthuler : 3 ans, Kunkel et Labby : 2 à 6 ans. Aujourd'hui, on pense que lorsque l'intervalle entre l'hépatite et la cirrhose est important, il faut faire jouer (Watson et Hoffbauer) une ou plusieurs rechutes ou récidives, anictériques, d'hépatite.

Il faut cependant tenir compte des différentes formes cliniques de cirrhose observées, et on sait, par exemple, que le type Laennec avec sa sclérose annulaire, ne se constitue qu'après le type post-nécrotique (P.-C. Liang et C. Tung) ; ces auteurs ont pu suivre à la ponction-biopsie l'évolution du second vers le premier et pensent qu'il s'agit là « de deux aspects évolutifs d'un même processus ».

Le type post-nécrotique, avec gros foie le plus souvent peut, par contre, se stabiliser dès le début (Popper, Baggenstoss et Sherlock) donnant naissance au « kartoffel leber » de Kalk. On admet que quelques mois sont en général suffisants pour voir se constituer cette variété de cirrhose nodulaire, post-nécrotique proprement dite : c'est la cirrhose « méta-ictérique ».

Le type hyper-splénomégalique pseudo-Bantien demande en général plus de temps pour se constituer et M. Girard admet que très souvent, « l'hépatite est si lointaine qu'elle est oubliée par le malade ».

— *Retenons aussi le rôle de l'allure de l'hépatite initiale :* ainsi, dans les pays d'endémie latente, le plus souvent infra-clinique, on observe ces « scléro-hépatites inflammatoires lentement évolutives vers la cirrhose... » (Charmot en Afrique Noire).

Nous ne reviendrons pas sur l'aspect des cirrhoses observées après hépatite grave.

Eléments du tableau clinique

Il n'existe pas de syndrome clinique standard, car les symptômes sont variables d'un type de cirrhose à un autre et d'un stade évolutif à un autre. Mais on retrouve ceux-ci avec une certaine constance et à des degrés divers au cours de l'évolution de la cirrhose post-hépatitique en général.

— L'ictère : Il témoigne en principe d'un processus chronique évolutif ou d'une poussée évolutive.

— L'hépatomégalie : Rarement importante (Baggenstoss et Stauffner), elle est même absente dans les formes où la nécrose et la sclérose l'emportent sur l'hyperplasie parenchymateuse.

— La rate : L'association d'une spléno et d'une hépatomégalie serait très évocatrice d'une évolution cirrhogène pour J. Lebon, M. Levi et N. D'Eranc.

— Les phénomènes douloureux de l'hypochondre droit : Ils semblent assez fréquents et nous les avons retrouvés dans plusieurs de nos observations au moment des rechutes ou récidives d'ictère.

— Les hémorragies digestives : Elles sont assez rares et en principe toujours liées à d'autres symptômes d'hypertension portale (splénomégalie, varices œsophagiennes, hémorroïdes, ascite).

— La circulation collatérale abdominale.

— L'état général : Il est fréquemment altéré, surtout au cours des poussées évolutives, et l'amaigrissement est alors la règle (toute rétention hydrique exceptée).

— L'hyperthermie est rare, même au cours des poussées évolutives ou des rechutes (Lepehne, Albot et Cachera).

— L'asthénie est, par contre, très fréquente. Elle est physique et psychique.

— L'ascite : Elle est rarement abondante, mais rebelle le plus souvent au moment des poussées évolutives (Demeulenaere), auxquelles elle ne survit pas en principe, du moins au début. Sa richesse en albumine va de pair avec les poussées évolutives (Justin-Besançon, Caroli). Sa persistance serait, pour Crismer et Lambermont, un indice de mauvais pronostic. Il importe de distinguer du point de vue pronostic l'ascite tardive dont la pathogénie se rapproche de celle de la cirrhose éthylique (surtout hypertension portale et production de principe anti-diurétique), et l'ascite précoce, témoin de graves perturbations métaboliques et histologiques.

Les formes cliniques

Nous pensons pouvoir les envisager de la façon suivante :

1° - *Selon la rapidité de l'évolution :*

— L'ictère cirrhogène : Evoluant d'une seule tenue, ou après plusieurs rechutes vers la cirrhose cliniquement évidente.

On peut observer différents tableaux qui sont, par ordre de gravité évolutive décroissante :

a) *L'atrophie subaiguë :* C'est l'ictère grave prolongé cirrhogène de Chiray et Albot. Elle semble particulièrement fréquente chez la femme enceinte ou ménopausée comme nous l'avons déjà signalé, dans les formes épidémiques, et dans certains pays (Scandinavie, Europe Centrale).

La phase pré-ictérique initiale a été le plus souvent longue.

L'onde fébrile persiste très souvent, même après l'ictère inaugural, qui évolue d'emblée vers la cirrhose, avec une atrophie hépatique progressive, un syndrome hydropigène, des hémorragies profuses et une mort dans le coma.

b) *La scléro-hépatite disséquante ou cirrhose maligne :*

Il s'agit de cirrhoses très évolutives, de caractère inflammatoire et d'individualisation clinique difficile. On les retrouve assez souvent en milieu tropical (Pellissier et Bascouhergue, Beheyt). L'évolution en est rapidement mortelle.

c) *La cirrhose de* Mossé-Marchand-Mallory :

L'évolution clinique se fait ici en deux étapes séparées par un intervalle « rapproché et suffisant ». (Fiessenger). La phase ictérique initiale est le plus souvent marquée avec asthénie intense, douleurs de l'hypochondre droit, une splénomégalie précoce et une hyperleucocytose. La phase ascitique apparaît en général deux à six mois après, après un épisode pratiquement anictérique. En même temps que l'ascite, apparaissent un syndrome hémorragique, une insuffisance hépatite grave, une atrophie hépatique, une cachexie progressive et c'est la mort en peu de jours.

Une évolution discontinue est cependant possible, à l'origine de survies prolongées (Fiessinger, Pratt et Stengel). Notons que pour Olmer et Casanova, l'atrophie hépatique n'est pas constante.

d) *On peut enfin observer des cirrhoses hypertrophiques assez bien compensées,* en tant que séquelles d'ictères cirrhogènes. Mais des reprises évolutives sont toujours possibles.

— La cirrhose méta-ictérique : Reconnue après un intervalle libre de plusieurs mois ou de plusieurs années, pendant lesquelles elle s'est probablement constituée à bas bruit.

L'ictère initial a été en général bénin et suivi d'une régression complète, du moins en apparence, de l'atteinte virale, avec une convalescence normale (L. Hartmann). Seuls peuvent rester perturbés la B.S.P. ou la galactosurie provoquée (Caroli).

2° - *Selon l'hyperplasie compensatrice, on peut opposer les formes macronodulaires et les formes micronodulaires :*

— *Dans les premières,* le foie est en général augmenté de volume et cette cirrhose hypertrophique est assez bien compensée. Le foie, par sa dureté, doit alerter le clinicien. Sur le plan clinique, dominent les troubles digestifs, assez vagues, rattachables peut-être à une discrète insuffisance hépatique, et quelquefois un subictère. Le pronostic en est bon pour les auteurs d'Afrique Noire qui les ont souvent observées chez les enfants noirs, mais ils rappellent que leur caractère fréquemment inflammatoire doit laisser redouter une aggravation ultérieure.

— *Dans les secondes,* le foie est le plus souvent de petit volume et le pronostic en est beaucoup plus sévère. C'est là que la laparoscopie est très utile pour fixer le pronostic. L'évolution fatale est annoncée par l'apparition de l'ascite et l'altération de l'état général.

3° - *Selon les signes cliniques :*

— Les formes ascitiques ;

— Les formes hépatomégaliques :

Il faut opposer leur pronostic à celui des formes précédentes, dans lesquelles l'ascite, si elle régresse, réapparaîtra à l'occasion de chaque poussée évolutive.

— Les formes splénomégaliques :

Caroli, au Congrès de Lausanne 1959, a rappelé leur grande similitude avec le syndrome de Banti. Ces formes évolutives sont connues depuis plusieurs années (Cazal, Traissac, M. Girard...)

Sur le plan clinique, domine la splénomégalie avec quelquefois un syndrome d'hypertension portale au complet. Le foie est de volume variable, souvent normal, mais quelquefois hypertrophié.

Les tests biologiques sont peu perturbés. L'évolution en est, en règle, favorable (A. Martinari), mais des complications par hypersplénisme et hypertension portale peuvent survenir.

4° - *La cirrhose biliaire :*

Elle constitue une entité particulière, tant sur le plan clinique que biologique et histologique ; certains ictères viraux évolueraient vers ce type de cirrhose, après avoir revêtu la forme cholostatique. La guérison des formes cholostatiques de l'hépatite virale est cependant la règle.

Tout le tableau de cette cirrhose est dominé par la cholostase : Nous ne reviendrons pas sur ses caractéristiques histologiques et biologiques ; cependant, certains auteurs pensent qu'il s'agit là d'hépato-splénomégalies révélées et aggravées par l'hépatite et qui, à la faveur d'une mésenchymatose accentuée, favoriseraient la cholostase (Caroli).

Certains auteurs ont pu faire un rapprochement avec la mala-

die de Hanot, mais il y a en fait des différences, comme nous le verrons un peu plus loin.

Elle succède le plus souvent à une hépatite virale prolongée et fébrile (Pedro-Pons et Coll.) avec, très souvent, des signes de cholostase dès le début (signée par les données biologiques et anatomo-pathologiques). Classiquement, l'apparition de la cirrhose est insidieuse, avec un syndrome gastrique douloureux, des douleurs sourdes de l'hypochondre droit, puis l'ictère apparaît, mais ce n'est pas constant. Puis se constituent progressivement une splénomégalie, une hépatomégalie, accompagnées d'un prurit, d'ailleurs inconstant, et d'un fébricule discret. L'ascite est d'apparition tardive.

Un fait curieux est à signaler : De nombreux auteurs ont remarqué la fréquence de cette forme clinique chez la jeune fille au moment de la puberté, avec une évolution en général favorable (on retrouverait assez constamment selon ces auteurs, l'association d'un ictère, d'arthralgies, d'un fébricule, d'une aménorrhée et d'un acné).

5° - *Les cirrhoses après hépatite virale anictérique :*

Nous avons vu précédemment que l'évolution cirrhogène de l'hépatite n'est pas strictement sous la dépendance d'une atteinte hépatique initiale sévère, et qu'en particulier une cirrhose évolutive grave peut succéder à une hépatite virale anictérique. Il est permis de penser, avec Pedro-Pons et Bacardi-Noguera, que « le diagnostic de cirrhose post-hépatitique peut s'affirmer même sans la notion d'antécédents, évolutives et histo-pathologiques. » Sur le plan clinique, on rencontrera la plupart des formes décrites plus haut, sauf les processus cirrhogènes d'évolution rapide, telles la cirrhose de M.M.M., l'atrophie subaiguë et la cirrhose maligne, qui correspondent à des hépatites initiales gra-et ictériques.

Le type de cirrhose le plus fréquemment observé serait celui qui correspond sur le plan anatomo-pathologique à la cirrhose de Laennec, atrophique ou hypertrophique (Damo-Daran), mais on a aussi décrit (L. Bertrand), des cirrhoses hypertrophiques macronodulaires de type cholangiolitique.

Et Girard pense qu' « un grand nombre de cirrhoses étiquetées... syndrome de Banti, cirrhose d'origine splénique, sont en réalité des cirrhoses d'origine virale chez lesquelles la phase d'hépatite est passée inaperçue ».

Caroli estime également qu'il faut y rattacher un certain nombre de ces cirrhoses dites « algériennes » ou « africaines » évoluant assez souvent vers un syndrome de type bantien et qui, sur le plan histologique, présente une nécrose parenchymateuse peu profonde et peu étendue.

Le diagnostic différentiel de ces cirrhoses post-hépatitiques

Nous mentionnerons les principales erreurs diagnostiques à éviter du point de vue clinique :

— *Le principal diagnostic différentiel se pose avec la cirrhose éthylique de type Laennec.*

En principe, dans ce dernier cas, l'ictère et l'ascite sont contemporains et signent la décompensation du processus cirrhotique. Alors que pour l'étiologie virale, l'ictère est précurseur cirrhogène et l'ascite n'apparaîtra qu'ultérieurement. Il faut cependant savoir qu'une hépatite virale, après un début anictérique, pourra engendrer une cirrhose qui, à l'occasion d'une rechute ictérique, elle, pourra se décompenser avec apparition d'une ascite : l'association ictère-ascite est alors, pour un esprit non averti, le plus souvent en faveur d'une cirrhose éthylique en évolution.

— *Le diagnostic différentiel d'une cirrhose « biliaire »* se pose rarement, étant donné les antécédents et le contexte clinique ; cependant, certains auteurs ont pu faire un rapprochement avec la maladie de Hanot : en fait, dans les cirrhoses post-hépatitiques de type biliaire, l'ictère peut manquer (Ducci), les adénopathies sont loin d'être constantes, et l'évolution n'est pas univoque comme dans le Hanot ; en effet, elle peut être rapide avec apparition précoce de l'ascite (Caroli et Etève). De plus, sur le plan biologique, contrairement à ce qui se passe pour le Hanot, les tests inflammatoires sont assez souvent perturbés et les tests fonctionnels parenchymateux (galactosurie provoquée, épreuve de diurèse) sont précocement altérés.

Sur le plan histologique, par ailleurs, les lésions ne sont pas seulement mésenchymateuses comme dans le Hanot, mais aussi parenchymateuses.

Signalons qu'en cas de diagnostic erroné d'ictère rétentionnel par calcul, l'intervention chirurgicale s'avère être un élément aggravant indiscutable de la cirrhose biliaire.

— Assez rarement, une cirrhose post-nécrotique typique peut évoquer une *pyléphébite,* quand il y a diarrhée, météorisme abdominal, ascite, circulation collatérale abdominale et surtout hémorragies intestinales associés.

L'EVOLUTION DE LA CIRRHOSE — SES ELEMENTS PRONOSTIQUES —

Actuellement, il est admis que la cirrhose post-nécrotique une fois constituée, ne régressera plus. Elle pourra seulement être compensée, plus ou moins bien par une régénération parenchymateuse, un drainage biliaire suffisant et par des précautions sur le plan thérapeutique.

On a pu soutenir (Cachera) que l'involution de la cirrhose était possible, mais la disparition de l'ascite et de l'ictère signifie tout au plus que la cirrhose n'est plus évolutive ; la sclérose reste ce qu'elle était.

D'ailleurs, on sait qu'un état général à peu près correct peut coexister avec des tests biologiques et des données histologiques très perturbés, et que, sur le plan histologique, les constatations de Grosdidier, Michel, Lascombes et Ragueneau, concernant une prétendue régression de la sclérose, ont été infirmées par le microscope électronique (Cachera et Darnis, Turpin et Coll.).

Les éléments du pronostic

Il faut, semble-t-il, tenir compte de :

1° - L'âge du sujet

Les avis sont partagés et, alors que certains auteurs comme Logan ne voient pas de différence pronostique chez les jeunes et les adultes, d'autres comme Lascombes estiment que la cirrhose de type post-nécrotique est d'autant plus rapidement fatale que le sujet est plus jeune, le bouleversement architectural du foie par les nodules étant pour lui d'autant plus net que la faculté de régénération est plus grande.

Inversement, P.-C. Liang et C. Tung pensent que, jusqu'à 16 ans environ, la nécrose entraînera peu de changement dans le pronostic ultérieur, parce que la régénération parenchymateuse assurera une compensation suffisante.

De fait, il semble que ces cirrhoses soient moins graves chez les enfants, alors que chez les femmes âgées, par exemple, la mort par insuffisance hépatique grave ou par forte hypertension portale est l'évolution la plus habituelle.

2° - Le degré de l'atteinte hépatique

P.-L. Liang et C. Tung, d'après une statistique portant sur des centaines de cas, ont recueilli les éléments suivants :

Si l'atteinte parenchymateuse est inférieure à 20 % du total, la survie est en moyenne de quatre ans au maximum, avec une évolution fatale par troubles circulatoires (surtout hémorragies par varices œsophagiennes) et avec un aspect anatomo-pathologique de cirrhose de Laennec.

Si cette atteinte est supérieure à 20 %, il y a mort assez rapide, par coma, après insuffisance hépatique permanente, si le processus est subaigu, et par troubles circulatoires si le processus est chronique. La cirrhose est alors du type post-nécrotique.

Il nous semble qu'en fait l'évolution ne doit pas être aussi rigoureusement tranchée, et que le pronostic est lié, sur le plan histologique pur, à l'importance des phénomènes de régénération parenchymateuse.

L. Schalem et H.-R. Bax (Le Cap) ont pu observer des survies inespérées grâce à une infime portion de parenchyme, respectée, mais il faut alors, selon eux, que le drainage biliaire soit correct.

C'est ce qui fait le meilleur pronostic des formes macronodu-

laires des cirrhoses (R. Boulin, Caroli, Hewitt) dans l'immédiat (le pronostic ultérieur peut être assombri par des complications hémorragiques et de dégénérescence néoplasique (Caroli).

3° - Le tableau clinique

Malgré de nombreuses discordances, *il y a des éléments dont il faut tenir compte :*

— *Le volume du foie :*

Il n'est pas toujours fidèle, et Olmer estime que le foie peut rester hypertrophié jusqu'à la mort, même dans la cirrhose nodulaire de type Mossé-Marchand-Mallory.

Cependant, l'atrophie progressive au cours de l'évolution de la cirrhose semble un élément de mauvais pronostic et Olmer y voit, pour la cirrhose de M-M-M, « la signature de l'ictère grave ».

Lepehne et Fiessenger sont également de cet avis.

Un mieux-être peut sans doute accompagner cette évolution régressive du volume du foie (Crismer et Lambermont), mais elle n'en reste pas moins le témoin d'un processus dégénératif en évolution. Il peut être quelquefois difficile de l'apprécier (ascite, grosse paroi, etc...).

— *Les poussées ictériques :*

La persistance de l'ictère au cours de l'hépatite chronique cirrhogène évolutive ou son apparition au cours de la cirrhose post-virale constituée, relève le plus souvent d'une nécrose en cours, comme le prouve un taux en général élevé de transaminases.

Ces mêmes transaminases ont permis de découvrir, récemment, que les poussées ictériques au cours de la cirrhose de Laennec alcoolique, ne relevaient pas d'une nécrose ; on sait également que l'hémolyse et les surinfections microbiennes peuvent intervenir dans la pathogénie des poussées d'ictère au cours de la cirrhose post-virale.

Cet ictère témoigne alors en général d'une aggravation de la cirrhose dont il déclenche ou accentue la décompensation. On le retrouve en général associé à d'autres symptômes pour réaliser différents tableaux cliniques : nous les citerons seulement :

— Le syndrome ictéro-ascitique de Fiessinger et Brodin. ... dont le pronostic est essentiellement lié au type de la cirrhose (assez bon dans les cirrhoses hypertrophiques anascitiques, où plusieurs épisodes ictériques évolutifs « peuvent scander l'évolution de la cirrhose, pendant plusieurs années » (F. Siguier) avant le coma terminal, et mauvais au contraire si la cirrhose est déjà ascitique).

— Le syndrome ictéro-hémorragique.

C'est le plus fréquemment observé dans les cirrhoses hypertrophiques anascitiques, avec conservation de l'état général.

4° - Les infections surajoutées

— La survenue d'une tuberculose n'est pas rare et M. Girard y insiste, faisant ainsi garder toute sa valeur à l' « anergie hépatique » de Fiessinger.

— La greffe secondaire de germes sur un foie dégénératif est courante et aggrave les lésions préexistantes (Chabrol) d'où l'intérêt des antibiotiques intestinaux par cures discontinues.

5° - Les intoxications et carences surajoutées

Un éthylisme, même discret, est sans doute un facteur d'aggravation.

On connaît par ailleurs le rôle des carences alimentaires, en particulier protéiniques d'origine animale, fréquentes dans les pays sous-développés.

6° - Signalons, enfin, les aggravations indiscutables constatées après laparoscopie.

L'évolution proprement dite.
Les principales complications observées

En général, l'évolution clinique est en partie liée au type anatomo-clinique de la cirrhose, en admettant que des facteurs surajoutés ne viennent pas précipiter l'évolution.

Il existe cependant des modalités évolutives communes à la plupart des types de cirrhose post-hépatitiques.

Ce sont : le coma hépatique, les hémorragies digestives, l'ascite, l'encéphalopathie porto-cave, et, plus rarement la défaillance rénale fonctionnelle et la dégénérescence maligne.

1° - L'encéphalopathie porto-cave

Nous nous sommes référés pour cette étude, surtout à l'article de M. Cachin de la *P. M.* - 67 - N° 25, 1959.

La description du syndrome clinique n'est pas récente et dès 1927, Burchi l'avait noté dans plusieurs observations de cirrhoses. Van Caubert et Desvilles, en 1932, firent un rapprochement avec l'hyperammoniémie souvent constatée. En 1952, Roger et Stahl, puis Mac Dermott et Riddell établirent un parallélisme entre l'hypertension portale avec circulation collatérale spontanée, et la fistule d'Eck expérimentale, d'une part ; les troubles nerveux avec hyperammoniémie, d'autre part.

On sait, en effet, maintenant que ce syndrome est essentiellement lié à l'hyperamnoniémie, du moins au niveau du S.N.C. et qu'il s'observe dans des conditions bien définies :

— soit par passage d'une partie plus ou moins importante de sang portal dans le système cave (l'uréogénèse est alors partiellement exclue). En sont responsables :

Les shunts intrahépatiques veino-veineux et artério-veineux, si fréquents dans les cirrhoses post-nécrotiques, les anastomoses spontanées porto-cave par collatérales et l'anastomose porto-cave chirurgicale (10 % de ces anastomoses chirurgicales donneraient un syndrome d'encéphalopathie porto-cave selon RIDDEL).

— soit défaillance grave de la fonction uréopoïétique par atteinte parenchymateuse importante ;

— soit les deux, ce qui est fréquent dans notre type de cirrhose.

Sur le plan clinique, on observe un syndrome neurologique avec troubles de la conscience, torpeur même et troubles du comportement portant sur l'affectivité et la personnalité. Ces troubles sont accentués après les repas (nous l'avons retrouvé dans notre observation N° 12) et sont aggravés par tous les facteurs d'hyperammoniémie (hémorragies intestinales, infections intestinales, les lipotropes, un régime hyperprotidique).

2° - Le coma hépatique

Celui que l'on observe au stade ultime des cirrhoses post-nécrotiques relève de plusieurs facteurs : on distingue, on le sait, deux grandes sortes de comas hépatiques :

— le coma exogène ou encéphalopathie post-systémique des Anglo-Saxons ;

— le coma endogène, par défaillance globale du foie.

— Dans le premier type, intervient l'hyperammoniémie ; à un moindre degré : l'hypokaliémie (consécutive le plus souvent à l'absorption de résines échangeuses d'ions ou de diurétiques) et l'hyponatrémie (par brusque déséquilibre électrolytique, par exemple après ponction d'ascite brutale et abondante).

Dans la cirrhose post-nécrotique, ces deux types de comas s'intriquent à des degrés divers.

Nous ne reviendrons pas sur le syndrome clinique du précoma et du coma hépatique, qui est bien connu.

— Sur le plan étio-pathogénique, on sait maintenant que l'hyper-ammoniémie n'intervient pas seule dans ces deux types de comas (R. FAUVERT) et, dans le coma endogène, il existe rarement une ammoniémie élevée. Par contre, dominent ici un désordre métabolique global, avec déséquilibre hydro-électrolytique (hypokaliémie ou hyponatrémie), un déséquilibre hydrocarboné à type d'hypoglycémie et une tendance à l'hypozatémie et à l'hypotension (ROBERTS et RANDALL), une hyperamino-acidémie.

Dans le coma exogène, l'hyperammoniémie n'intervient pas seule là non plus et, à côté, il existe des substances neurotoxiques, d'origine intestinale avant tout.

Des travaux tout récents (WHITEHEAD et WHITTAKE) ont montré que l'encéphalopathie du coma hépatique s'explique avant tout

« par une perturbation dans la neutralisation intra-cérébrale de l'ammonium sanguin plutôt que par une simple hyperammoniémie ».

Par ailleurs, CACHIN a signalé l'absence de parallélisme entre le taux de $N.H_4$ sanguin et l'intensité des troubles neurologiques.

3° - LA DÉGÉNÉRESCENCE MALIGNE

Il semble qu'à son origine, il faille un processus nécrotique assez poussé, ayant entraîné une hyperplasie nodulaire importante (les « hépatomes post-nécrotiques » de GODART), mais ce n'est évidemment que dans les formes de cirrhoses bien compensées, durables, que l'on observe cette dégénérescence qui demande quand même plusieurs mois ou années pour se constituer.

Sa fréquence est variable, mais il est incontestable que des facteurs humoraux et raciaux interviennent (cf. la fréquence chez le Noir africain). CHARMOT rappelle que 80 % des cancers primitifs du foie observés à Dakar se sont développés sur un foie de cirrhose, en règle post-nécrotique, préexistante. A l'Etranger, ce parallélisme a été retrouvé (GEAR, SALADIN, VELEZ, STEINER et DAVIES).

4° - LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES

Nous nous référons ici à l'important travail présenté par MARION au 32e Congrès de Lausanne 1959.

Ces hémorragies relèvent le plus souvent d'une hypertension portale (on excepte celles qui surviennent en période d'insuffisance hépatique grave).

Les varices œsophagiennes sont le siège de courants sanguins actifs (notion toute récente), mais l'hypertension veineuse ne dépasse pas 40 cm. d'eau pour PALMER. Aussi, il semble qu'il faille faire intervenir d'autres facteurs pour expliquer leur saignement : des troubles trophiques pariétaux, avec souvent des lésions de gastrite érosive (origine médicamenteuse quelquefois) et des brusques désordres vaso-moteurs aussi certainement.

5° - L'ATTEINTE RÉNALE FONCTIONNELLE

C'est une notion récente qu'une de nos observations (N° 2) nous a d'ailleurs permis de constater. PAPPER et Coll. viennent d'insister récemment sur la fréquence d'une néphropathie fonctionnelle subaiguë au stade terminal de l'évolution de 22 cas de cirrhoses. A l'entrée, les malades ne présentaient aucun trouble de la fonction rénale. Un peu avant le décès, on observe une discrète hypotension artérielle, une baisse de la filtration glomérulaire, une azotémie intacte, une acidose sanguine et une diminution de la densité urinaire. PAPPER pense que les causes déclenchantes pourraient être des petites hémorragies digestives et les ponctions d'ascite et l'auteur en fait un rapprochement avec les insuffisances rénales aiguës du choc. La cause toxique est envisagée, mais on peut éliminer l'hyponatrémie ou l'hypokaliémie.

Certains auteurs, reprenant les premiers travaux de GILBERT et VILLARET, pensent à un rôle possible de l'hypertension dans les veines rénales.

P. BOULET, J. MIROUZE et P. BARJON (1960) attribuent à ces troubles rénaux fonctionnels l'échec fréquent de la corticothérapie, devant le syndrome hydropigène.

L'évolution propre à chaque type de cirrhose

Nous voudrions seulement ici en résumer les principaux points :

1° - LA CIRRHOSE POST-NÉCROTIQUE, MACRONODULAIRE D'ÉVOLUTION CHRONIQUE (LES FORMES SUBAIGUËS SONT ÉCARTÉES)

La survie peut s'étendre sur de nombreuses années (MALLET-GUY, DEMEULENAERE), mais les complications, dues à l'hypertension portale ou à une dégénérescence maligne sont toujours possibles.

Une évolution à bas bruit, par remaniement constant des lésions, où les infections secondaires joueraient un rôle certain, peut aboutir à l'atrophie hépatique de type Laennec avec ses complications propres.

Des rechutes, ictériques ou non, peuvent entraîner la mort dans un tableau de syndrome ascito-œdémateux (STUHLER), avec atrophie hépatique et régression possible de l'ictère. Mort par coma.

Enfin, la cirrhose peut se stabiliser après régressions biologiques et cliniques de l'ictère et laisser des séquelles hépato-splénomégaliques bien compensées, avec conservation relative de l'état général. Mais une reprise évolutive est toujours possible. A. VACHON pense que c'est là, l'évolution la plus fréquente.

2° - LA CIRRHOSE BILIAIRE

Il est difficile de lui fixer un pronostic. Les critères cliniques ne sont pas suffisants pour lui prêter une évolution favorable (PEDRO-PONS) ou défavorable (HOFFSTETTER). Il semble en effet que son évolution est fonction de la réaction mésenchymateuse et inflammatoire, persistante ou non, au bout d'un certain temps, le côté rétentionnel n'étant surtout qu'un reflet de cette obstruction canaliculaire, biliaire par mésenchymatite (CAROLI, PARAF et STÈVE).

3° - LA CIRRHOSE DE TYPE LAENNEC

Son évolution est celle de la cirrhose de type Laennec alcoolique. Son pronostic est moins bon que celui des formes macronodulaires, qu'elles soient hypertrophiques ou atrophiques, en raison du rôle des nodules de régénération ; l'apparition d'une ascite, d'un ictère ou d'un syndrome œdémateux à ce stade signe à tout coup l'évolution fatale proche, alors que ces mêmes signes dans la forme post-nécrotique macronodulaire peuvent n'être que les témoins d'une poussée évolutive qui pourra rétrocéder (STUHLER, J. BALO et Coll.).

PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

Il est vraisemblable que les ictères ayant précédé les états cirrhotiques rapportés par de nombreux auteurs ne relèvent pas tous de l'étiologie virale et que les cirrhoses n'ont pas toujours pour cause l'ictère qui les a précédées (il faut tenir compte des ictères révélateurs et aggravants de Fiessinger). Aussi importe-t-il de dire si une hépatite peut être considérée comme virale et si la cirrhose peut lui être rattachée.

CERTITUDE DE L'HEPATITE VIRALE

Deux faits sont à préciser :

— Il n'y a pas de test biologique spécifique. Les transaminases sériques ne sont pas spécifiques du parenchyme hépatique et on connaît leur utilisation actuelle dans le diagnostic des formes douteuses d'infarctus du myocarde.

— Nous n'aurons à considérer que les deux hépatites virales connues chez nous sous le nom d'hépatites A et B (les auteurs des pays de l'Est décrivent en effet, sans que cette distinction soit justifiée, quatre types d'hépatite :

— la maladie de Botkine (hépatite épidémique A) ;

— l'hépatite sclérogène ;

— l'hépatite à virus non hémagglutinant ;

— l'hépatite sérique (à virus B).

Le diagnostic en est surtout clinique :

— *Il faut éliminer* les affections ictérigènes infectieuses ou toxiques et les antécédents hépato-biliaires pouvant expliquer l'ictère, en particulier les « ictères révélateurs » d'une cirrhose latente (Fiessinger, Chabrol, Fabregoule).

— *Les critères épidémiologiques et anamnestiques :* Dans certains cas, le diagnostic ne souffre aucune difficulté parce qu'il y a notion d'épidémie (collectivité, par exemple) et ces critères prennent toute leur valeur pour le dépistage et la surveillance des hépatites virales anictériques.

— *Les critères cliniques proprement dits :* En milieu d'épidémie, la phase pré-ictérique n'a pas une grande importance pour le diagnostic, mais dans les cas isolés, la triade classique : fièvre + arthralgies + troubles digestifs variés permet quelquefois un

diagnostic rétrospectif d'hépatite virale quand l'ictère se déclare. On sait que l'incubation, en cas d'hépatite à virus A, est le plus souvent inférieure à 60 jours, alors qu'elle est supérieure à 60 jours pour l'hépatite à virus B. La classique chute de température au moment de l'apparition de l'ictère est fréquente, mais non constante.

Les critères biologiques :

— *Hématologiques :* Nous en avons déjà parlé au chapitre des tests biologiques.

— *Sérologiques :* Le taux des transaminases et de la sidérémie est en général élevé, même dans les formes anictériques.

Le Mac Lagan est perturbé dans 80 % des cas. La conjonction de ces tests de cytolyse et de ce test d'inflammation a une grande valeur d'orientation.

Les critères histologiques :

Ils n'interviennent pratiquement jamais à ce stade d'hépatite, la ponction-biopsie n'étant pas du tout justifiée.

CRITERES DE L'ACTION CIRRHOGENE DU VIRUS

En théorie, la pratique des ponctions-biopsies répétées est évidemment la meilleure façon de dépister une évolution cirrhogène, mais les observations en faisant état sont exceptionnelles.

En pratique, les critères sur lesquels on peut se baser sont les suivants :

— *Lorsque l'évolution vers la cirrhose se fait d'un seul tenant,* de façon subaiguë, la filiation paraît en général évidente au clinicien.

—*Lorsque l'intervalle libre* entre l'hépatite et la cirrhose est de plusieurs mois ou même de plusieurs années, il est, par contre, quelquefois difficile de dire dans quelle mesure l'hépatite initiale est responsable de l'évolution cirrhogène : il faut alors se baser sur plusieurs notions :

— *L'intégrité du foie avant l'épisode viral, et, par là, la précession de l'hépatite.*

Il faut évidemment éliminer toute autre cause de cirrhose — l'alcool en particulier — et la bilharziose avec ses séquelles hépato-splénomégaliques en Afrique Noire. Car le gros problème est celui de ces « ictères révélateurs et aggravants » d'une cirrhose latente, ictères pouvant d'ailleurs être d'origine virale (Chabrol), et précipitant l'évolution de cette cirrhose pré-existante. C'est pourquoi le diagnostic se posera quelquefois avec celui d'ictère cirrhogène : le seul élément clinique pour les différencier est d'ordre évolutif, c'est-à-dire la précession nette de l'ictère sur l'ascite en cas d'ictère cirrhogène. Mais ce critère clinique n'a pas la valeur des données biologiques : en cas de doute, une ponction-biopsie pratiquée au

moment de l'ictère mettra ou non, suivant les cas, en évidence, les lésions pré-existantes.

— *La nature post-nécrotique de la cirrhose observée à la laparoscopie ou à la ponction-biopsie et la question du délai d'apparition de la cirrhose.*

En milieu d'endémie hépatitique, « l'association d'une hépatite infectieuse, d'une nécrose subaiguë secondaire, n'est pas une coïncidence... » (Damodaran), mais en milieu européen et quand la cirrhose apparaît tardivement, la part qui revient à l'hépatite peut être discutée, et c'est là que la ponction-biopsie et la laparoscopie sont utiles.

Et même dans les cas où la cirrhose est apparue tardivement après une période de latence anictérique et asymptomatique, elles ont pu prouver que « la cirrhose était latente et ne s'est manifestée cliniquement qu'au moment de sa décompensation » (Crismer et Lambermont).

Au 32e Congrès Français de Médecine de Lausanne 1959, c'est surtout sur la valeur de la laparoscopie qu'a insisté Caroli (l'auteur insiste sur le fait que cet examen montre des lésions hépatiques typiques alors que la cirrhose sur le plan clinique est encore latente.

— *Le jeune âge du sujet :* Mais ce n'est là qu'un élément de présomption, et on connaît les cirrhoses post-virales authentiques des femmes âgées par exemple.

En conclusion, les critères nécessaires à un diagnostic de certitude de l'origine virale sont rarement rencontrés ou peuvent être rarement réunis, du moins dans les cas de cirrhoses se manifestant plusieurs mois ou plusieurs années après un ictère apparemment banal. Dans ces cas, le clinicien ne pourra bien souvent conclure qu'à un diagnostic de présomption.

C'est le cas, par exemple, de ces cirrhoses d'Afrique du Nord et d'Afrique Noire, chez des sujets jeunes, non éthyliques, et dont le caractère post-nécrotique suggère l'origine virale, mais l'épisode d'hépatite n'est pas souvent mis en évidence par l'interrogatoire du sujet.

LES DONNEES PATHOGENIQUES

Si cette pathogénie demeure encore mystérieuse, il est cependant permis d'imaginer le *rôle de plusieurs facteurs qui interviendraient isolément ou en association.*

Nous envisagerons successivement :

— la persistance du virus par défaut d'immunisation ;
— le relais du virus par des germes microbiens ;
— une réaction hyper-ergique, disproportionnée du tissu hépatique, avec formation d'auto-anticorps ;
— les atteintes hépatiques antérieures ou concomitantes ;
— le terrain endocrinien ;
— le problème de l'intensité de l'atteinte virale initiale.

La persistance du virus par défaut d'immunisation :

Certains auteurs y voient l'explication de la latence souvent très longue entre cirrhose et hépatite initiale (S. Nicolau). D'autres, l'explication de la fréquence des rechutes d'ictère ou de la prolongation de celui-ci au cours de l'évolution cirrhogène. (A. Vachon, Karsner).

Ratnoff pense que la persistance du virus se ferait à l'état latent, sans manifestations histologiques, jusqu'au jour où une drogue ou un agent extérieur quelconque le réveillent : ainsi, la lactophénine, qui à elle seule ne donne pas d'ictère, entraîne une évolution cirrhogène subaiguë si elle est administrée après un épisode d'hépatite. Cameron et Oakley ont montré qu'*in vitro*, le tissu hépatique attaqué par le virus de l'hépatite libère une substance sclérogène et les auteurs en déduisent qu'*in vivo*, le processus sclérogène relève de la même pathogénie.

Certains pensent qu'on peut y rattacher l'hypothèse d'un processus « toxique », processus qui, en étant entretenu par la persistance du virus, donnerait naissance à des substances métaboliques toxiques pour le foie ; et celui-ci, endommagé, ne pourrait les « détoxiquer ».

En résumé, nous dirons que cette hypothèse de la persistance du virus n'est pas vérifiable avec certitude, vu l'impossibilité de reproduire des hépatites virales expérimentales, donc de constater l'existence du virus des mois ou des années après l'ictère initial (R. Cattan).

Cependant, on sait maintenant que des cultures du virus de l'hépatite (en réalité ce sont de simples survies) sont inhibées par des sérums contenant des anticorps. (A.-H. Fieldsteel et G.-M. Yoshihara). Aussi, il est permis de penser qu'*in vivo*, un processus cirrhogène par défaut d'immunisation spécifique est possible.

Relais par des germes microbiens :

Depuis les travaux de Chabrol, Watson et Hoffbauer, on sait que les germes intestinaux se greffent avec prédilection sur un foie nécrosé et dégénéré.

Ce relais ne serait pas indispensable pour Charmot, Camain et Giudicelli qui n'auraient noté « ni la recrudescence fébrile, ni la rechute de l'ictère, ni la polynucléose sanguine ou hépatique qui auraient été en faveur de cette hypothèse ». On peut cependant admettre que ce relais microbien est apyrétique, latent.

« Les foyers microbiens, vésiculaires ou duodénaux, par les toxiques qu'ils pourraient sécréter, ou par des réflexes courts vaso-moteurs, pourraient intervenir dans l'éclosion de la cirrhose post-virale » (Traissac) et l'auteur se base sur de curieux résultats expérimentaux : obtention de cirrhoses par irritation de la veine porte ou de l'artère hépatique (Reilly, Meyer et Traissac).

Certains succès de l'antibiothérapie sont, au fond, le meilleur fondement de cette hypothèse.

La réaction hyper-ergique du tissu hépatique :

L'hypothèse d'une relation de l'hépatite virale avec certaines affections du collagène a déjà été envisagée par différents auteurs (I. Falck) et Charmot et Giudicelli n'en veulent pour preuve que la fréquence, chez le Noir africain, de cette maladie du collagène que sont les cicatrices chéloïdes.

Ainsi, à une atteinte virale même minime, correspondrait une réponse mésenchymateuse disproportionnée.

Par quel mécanisme hyper-ergique l'hépatite peut-elle évoluer vers la cirrhose ? Il est permis de penser à la fois à une hyper-production de gamma-globulines, ou d'auto-anticorps spécifiques, ou encore à la production de macro-globulines.

— *L'hyper-gamma-globulinémie* résulte d'une atteinte du système réticulo-endothélial. Mais un problème se pose : cette dysprotéinémie n'est-elle que le reflet de cette atteinte et la cirrhose ne serait-elle alors que « l'extension au tissu hépatique d'une réticulo-endothélite » ? (Fabregoule et Eisenbeth) ; ou, au contraire, cette dysprotéinémie est-elle toxique pour le foie au point d'engendrer une fibrose, puis une sclérose ?

On ne sait pas si cette hyper-gamma globulinémie correspond à une immunisation en cours de constitution (avec anticorps spécifiques antiviraux par persistance du virus) ou, au contraire, à la production de protéines hétérogènes, d'effet néfaste pour certains,

protéines qui diminueraient le pouvoir immunitaire normal des gamma globulines (A. Pedrazzini).

De toutes façons, cette hypergamma est le signe d' « un processus chronique évolutif mésenchymateux » (Lamache et Coll.).

— *La question des auto-anticorps :*

L'hypothèse d'une effraction du tissu hépatique donnant lieu à des protéines antigéniques génératrices d'anticorps anti-tissu hépatique est, *a priori*, séduisante pour expliquer le mécanisme de la cirrhose « auto-entretenue » et elle expliquerait l'inefficacité totale, dans certains cas, de certaines thérapeutiques comme la corticothérapie. Le problème fut posé d'abord par Lemaire ; puis Cattan, par analogie avec certaines cirrhoses consécutives à l'anémie hémolytique observées chez le nourrisson, émit l'hypothèse de cirrhoses par auto-anticorps. J. Heremans, après Cattan, pensa que « les fausses réactions immunologiques, les agglutinines irrégulières en particulier », si fréquentes chez les cirrhotiques sont peut-être dues à des auto-anticorps.

La question a été reprise récemment par Taft et Coll. qui, rappelant la découverte par Eaton en 1944, d'anticorps hétérogènes correspondant à un antigène du foie humain, insiste sur les constatations de Joske et King : la découverte de tests « lupus erythematous cells » positifs dans les hépatites virales chroniques en activité. (On sait que ce test traduit la présence, dans la fraction globulinique du sérum des malades, d'anticorps antinoyaux leucocytaires).

Des travaux récents de P. Formijne et Van Soeren confirment ces données.

Ces faits biologiques prouvent qu'il y a eu libération des « motifs immunologiques de la spécificité d'organe » (R. Kourilsky, pour lequel cette libération « aura toutes les chances de déclencher un processus d'auto-immunisation à évolution progressive, à rechutes »).

Il s'agit là d'une théorie intéressante, mais l'existence d'anticorps anti-foie, si elle est possible, n'est pas démontrée.

— *La question des macroglobulines :*

Nous citerons Payet : « Les répétitions de l'atteinte du système réticulo-endothélial créent une macro-globulinémie chronique. La persistance de celle-ci atteindrait secondairement le métabolisme cellulaire et en particulier celui du foie, déjà rendu vulnérable par l'atteinte antérieure du système de Kuppfer. Ainsi se crée un état réactionnel du système réticulo-endothélial, entretenant les troubles en un véritable cercle vicieux. Cette hypothèse permettrait d'harmoniser les conceptions pathogéniques basées sur la malnutrition et celles qui s'appuient surtout sur le rôle des infections et des parasitoses ». Si d'autres auteurs (P. Uhry et

G. Marcel) se rallient à cette hypothèse, Charmot n'a pas observé de cirrhose consécutive, à coup sûr, à une macro-globulinémie en dehors des hépatites virales.

Récemment, Olmer, Mongin et Muratore ont émis l'hypothèse que les fractions globuliniques en excès et anormales quantitativement et dans leur composition chimique, réaliseront une structure « toxique » pour la cellule hépatique et les auteurs en déduisent un rôle possible dans la génèse de la cirrhose post-virale et celle du cancer primitif du foie.

Par ailleurs, nous avons vu que dans l'hépatite virale, il existe habituellement une augmentation de la bêta-2 macro-globuline. Cependant, il ne s'agit que d'une hypothèse de travail.

La question des altérations hépatiques concomitantes :

Nous insisterons surtout sur la cholostase post-hépatitique, dont le rôle cirrhogène est discuté. Il est cependant possible qu'elle favorise au moins cette évolution, d'autant plus qu'elle est très souvent le témoin d'une réaction mésenchymateuse hyperergique, si l'on en croit la théorie de rétention mécanique de J. Caroli (cette théorie serait d'ailleurs confirmée par l'heureux résultat obtenu par la corticothérapie sur la stase biliaire). Signalons sans y insister que, pour Pavel, la cholostase serait due, en réalité, à l'inhibition de la sécrétion biliaire.

Le problème de l'intensité de l'atteinte virale initiale :

Cette intensité de la nécrose initiale ne peut guère être appréciée que par l'histologie. Nous avons vu en effet que les transaminases ne reflètent pas fidèlement la gravité de la cytolyse : leur taux peut être élevé même en cas d'atteinte infra-histologique, comme l'a montré le microscope électronique.

Par contre, les données histologiques ont permis de faire jouer un rôle majeur à cette gravité de la nécrose initiale : grâce aux techniques d'injections vasculaires, selon la méthode de Popper, on a pu observer que certains territoires n'étaient pas imprégnés et qu'à leur place, il y avait des shunts artério-veineux : maintenant, on sait que ce sont ces différences d'apport sanguin qui sont à l'origine de la régénération intense de certains groupes cellulaires et de la formation du nodule polylobulaire de la cirrhose à gros nodules.

Mais ce bouleversement architectural ne va pas sans inconvénients : il est à l'origine d'une hypertension portale dont on connaît depuis peu le mécanisme exact (compression des rameaux intra-hépatiques de la veine sus-hépatique) et à l'origine d'une rétention biliaire, deux phénomènes qui aboutissent à des « lésions secondaires hypoxiques » (F. Darnis et J. Dubrisay). Il en résulte des altérations cellulaires secondaires et des lésions de fibrose, d'où un cercle vicieux. On ne sait pas exactement de quel facteur

dépend le degré de gravité de la nécrose initiale, mais il semble qu'il existe des virus plus « virulents » que d'autres ; comme le souligne P. Armand, « le virus algérien doit être au maximum de virulence en raison de l'intensité de l'épidémie, par un fait bien connu en épidémiologie : le renforcement de virulence par passages successifs ».

Nous avons vu aussi qu'il fallait tenir compte de la sensibilité de certains individus à une souche virale donnée.

Le rôle du terrain endocrinien :

Il semble que certaines constatations soient en faveur de son interventions ; rappelons que la particulière fréquence de l'évolution cirrhogène chez les femmes après la ménopause et chez les hommes à partir de 50 ans environ, est un fait admis par de nombreux auteurs.

A l'opposé, on a pu souligner (H. Ezer et R. Bourdon, Caroli et Coll.) la rareté de l'évolution cirrhogène chez la femme enceinte, alors que les formes aiguës de l'hépatite y sont fréquentes.

Quand on connaît le rôle anabolisant et hépato-protecteur des hormones sexuelles (Benelli et Coll., Clavert), on peut expliquer en partie ces faits. (La fréquence des formes atrophiques subaiguës chez la femme enceinte pourrait provenir du manque total de défense de son organisme et la nécrose y submergerait vite les phénomènes de régénération possibles).

Les différents facteurs pathogéniques s'intriquent très certainement à des degrés variables pour favoriser ou non l'évolution cirrhogène de l'hépatite. Ainsi, à propos de la cirrhose post-virale du Noir africain, Charmot et Giudicelli ont pu dire : « En somme, dans les cas typiques »... elle... « est la sommation de facteurs nutritionnels lésant le foie lors de l'enfance et de facteurs infectieux survenant chez l'adulte, à la faveur d'une modalité réactionnelle propre à l'Africain ».

LES DONNEES THERAPEUTIQUES

Traitement préventif de l'hépatite virale :

Nous n'insisterons pas sur ce sujet qui déborde un peu du cadre de notre étude. Disons seulement que les mesures prophylactiques possibles à prendre en pratique relèvent à peu près uniquement de l'hygiène.

Il est impossible actuellement de réaliser une immunisation active (P.-F. WERHLE).

Des essais d'immunisation passive par gamma-globulines ont été tentés.

Sur le plan pratique, cette méthode pose des problèmes techniques difficilement surmontables en milieu de collectivité, militaire en particulier (M. FERRAND).

Il est possible, si l'on en croit des constatations faites en Afrique du Nord, que les gamma-globulines retardent l'apparition de l'hépatite et en atténuent la sévérité.

Traitement préventif de l'évolution cirrhogène :

« Le foie régénère si bien qu'il supporte très bien des traitements inadéquats ». (STRAUB).

1° - Il existe des méthodes inoffensives et, paraît-il, assez efficaces, dont le but est d'accroître la circulation intra-hépatique, donc de favoriser la régénération parenchymateuse.

Nous ne ferons que les citer :

— le repos en décubitus (BRADLEY) ;
— l'application de chaleur sur l'hypochondre droit ;
— l'ingestion abondante de liquide pour accroître la circulation lymphatique.

2° - LE REPOS, sous toutes ses formes, après l'hépatite initiale, est essentiel, de l'avis général.

3° - LE RÉGIME n'est pas essentiel, par contre, à cette phase d'hépatite. On admet aujourd'hui qu'il faut seulement donner le maximum de calories sous toutes leurs formes. Quant à la période de convalescence, il est important de donner un régime, d'abord atoxique, ensuite qui puisse restaurer l'état général, compenser les dégâts hépatiques, et éviter si possible la poursuite du processus de nécrose. Les protides, en particulier, ont été longtemps discu-

tés : leurs partisans invoquent une action stimulatrice des acides aminés sur le parenchyme hépatique.

Les glucides possèderaient des propriétés antitoxiques sur le foie (J.-R. Hofstetter).

La position actuelle concernant le régime de cette période de convalescence est la suivante :

« Quand l'appétit revient, il est inutile d'imposer un régime hypercalorique et hyperprotidique, de même que de réduire l'apport lipidique » (M. Girard, R. Fauvert).

4° - Les moyens médicamenteux.

— *Les extraits hépatiques :*

En dehors de leur action incontestable sur l'asthénie post-hépatique (M. Ferrand, G. Albot, Braune et Kortge), ils ont une action directe, hyperplasiante, sur la cellule hépatique (les mêmes auteurs) et une action anti-inflammatoire locale (Kalk). Les tests biologiques sont améliorés.

Ils favorisent l'élimination des déchets protéiques ; ils sont détoxicants par les acides aminés soufrés (G. Albot, J. Caroli).

Ils semblent donc indiqués à la phase d'hépatite subaiguë ou chronique. Maintenant, certains auteurs (Beckmann...), leur reprochent une action hyper-vascularisante capillaire constatée à la laparoscopie (J. Hofstetter) et les contre-indiquent à la phase d'hépatite aiguë).

— *Les facteurs lipotropes :*

En théorie, ils agissent, dans les hépatites virales, par une action anti-inflammatoire sur le mésenchyme et une action cholérétique de drainage biliaire (J. Kucera, D. Wiedermann), d'où leur utilisation dans l'hépatite virale cholostatique, surtout si elle devient chronique. Beaucoup d'auteurs les rejettent de leur arsenal thérapeutique (Caroli et Steigmann, Fauvert, Lemaire...) car, selon eux, la stéatose, ici absente en principe, ne justifie pas leur emploi et on a même signalé des inconvénients majeurs ; en particulier un pouvoir ammonigène net, surtout pour la méthionine.

— *Les vitamines :*

On peut les utiliser avec profit (Groupe B, Vit. C et Vit. K) si le taux de prothrombine est inférieur à 40 %.

La corticothérapie préventive

C'est sur elle, essentiellement, qu'est basé aujourd'hui le traitement prophylactique de la cirrhose post-hépatitique.

Depuis les premiers essais thérapeutiques par Hanger et Collins, en 1950, on connaît leur action sur l'anorexie, l'état général et les lésions inflammatoires.

Depuis cette date, de nombreux corticoïdes nouveaux, dans lesquels on cherche à faire disparaître les inconvénients de la

cortisone, sont apparus sur le marché : la delta-cortisone (Cortancyl), la delta-hydro-cortisone (prédaisolone, hydrocortancyl) et la dexaméthasone (Décadron, Dectancyl), etc...

De nombreux faits cliniques, biologiques et histologiques sont là pour prouver que, du moins en théorie, on gagnera à utiliser la corticothérapie à la phase initiale d'hépatite. En effet il importe d'éviter, dans une certaine mesure, une extension de la nécrose, de l'inflammation, et par la suite, une évolution de toutes deux vers la fibrose puis la sclérose, il serait également intéressant de favoriser la régénération parenchymateuse et le drainage biliaire. Or, il est indiscutable que : l'inflammation, sous corticothérapie, régressera, plus ou moins complètement, avec diminution nette des infiltrats lympho-plasmocytaires diffus, avec déblocage des canaux de Hering et cholérèse accrue (Mainguet et Caroli).

En dehors de l'inflammation, on peut observer à ce stade une régénération parenchymateuse, plus ou moins nette (propriétés anabolisantes des corticoïdes).

L'action favorisante des corticoïdes sur la néoglycogénèse et la glycogénopexie hépatique est maintenant connue (Etève, Cachera et Coll., Lemaire), de même que leur action anti-anémique ou, du moins, euphorisantes (Roskam, Cattan...).

Citons cependant des travaux récents de Doguet et Mahieux où les auteurs font des réserves sur l'inocuité et même l'intérêt de la corticothérapie au stade d'hépatite : ils y voient une arme à double tranchant et d'après eux, la phagocytose des plasmocytes (formateurs d'anticorps...) et l'inhibition du processus cicatriciel doivent faire réserver son emploi à des cas bien particuliers. A ce sujet, les auteurs, à la suite des travaux expérimentaux de Regniers, Demeulenaere et Wiene, pensent qu'il faut en user seulement « quand les phénomènes inflammatoires sont trop exagérés et menacent d'altérer les résultats des processus de guérison ».

Par ailleurs, de nombreux auteurs font à cette thérapeutique un reproche basé sur l'immunologie : elle serait responsable de rechutes, en raison du trouble amené dans le rapport étroit hôte-virus, qui constitue un facteur d'immunité (V. Sayegh, H. Zollikofer, R. Kourilsky).

Actuellement, se basant sur le vieil axiome de Trousseau, « on sait comment un ictère commence, on ne sait jamais comment il finit », certains auteurs en préconisent l'emploi systématique (M. Girard, J. Caroli, J. Olmer et M. Cachin).

D'autres, tels Camelin (Lyon), le réservent aux formes pouvant faire craindre une évolution cirrhogène ou grave d'emblée (l'ictère prolongé, l'ictère à rechutes...).

En tout cas, il faut agir précocément, car les formes prolongées ou aggravées, ou traitées tardivement, n'ont pas leur pronostic amélioré (J. Caroli).

— Etudions maintenant LES GRANDES INDICATIONS DE LA CORTICOTHÉRAPIE DANS LES DIFFÉRENTES FORMES D'HÉPATITE VIRALE.

a) *Dans la forme aiguë de l'hépatite ictérigène.*

Il est actuellement admis que la Delta-cortisone, par exemple, « précocément prescrite, peut avoir une action remarquable entraînant une chute brutale de la bilirubinémie, une atténuation rapide de l'ictère, une crise urinaire précoce, en même temps qu'une reprise de l'appétit et une sensation d'euphorie » (M. CACHIN). Une évolution aussi favorable est observée dans 70 à 80 % des cas (CACHIN). La durée de l'ictère est le plus souvent écourtée de deux semaines, par comparaison avec des séries témoins.

Le problème est de savoir s'il s'agit là d'une guérison véritable ou d'un simple effet anti-inflammatoire et cholérétique, sans action sur les lésions cellulaires. Il est de fait que les tests biologiques sont loin de s'améliorer aussi rapidement que le taux de la bilirubinémie (CACHIN, LEMAIRE, CATTAN...). Et si la courbe des transaminases subit, assez souvent, une chute assez rapide, si le cholestérol total et estérifié remonte à la normale (CACHERA, LEMAIRE...), si l'hypoalbuminémie régresse (DEMEULENAERE, CACHERA...), les tests de floculation sont rarement améliorés (CACHIN, DEMEULENAERE, COLSON...). CAROLI pense cependant que la guérison est, dans certains cas, complète ; il en veut pour preuve la précocité et l'importance de la crise urinaire, en même temps que certaines constatations biopsiques. Il fait remarquer à ce propos le manque de spécificité des réactions de floculation, qui sont plus le reflet des mécanismes d'immunité que des lésions cellulaires hépatiques, selon lui ; et CACHIN fait remarquer qu' « aucune observation comportant une évolution aggravée ou cirrhogène chez des malades correctement traités » n'a encore été publiée.

Il n'en est pas de même lorsque le traitement a été insuffisant, et c'est là un point capital (CACHIN). La fréquence anormale des rechutes, en pareil cas, a été soulignée depuis de nombreuses années (CACHIN) : 20 dans la statistique d'EVANS. Par ailleurs, on connaît le pronostic souvent sévère de ces rechutes, avec évolution cirrhogène fréquente (deux cas observés par CACHIN). On admet aussi actuellement que ce traitement doit être poursuivi pendant plusieurs semaines, l'effet cessant avec l'administration de la drogue (ZOLLIKOFER).

La nature même du corticoïde est question de goût personnel : CACHIN, qui a utilisé la Delta-cortisone, la Delta-hydro-cortisone et la Triamcinolone, utilise des doses d'attaque quotidiennes de 30 mg. qu'il poursuit pendant une semaine ; la semaine suivante, 25 mg., puis 20 et 15 mg., la durée totale de la cure devant être de trois semaines au moins.

Dans les formes d'allure sévère, on utilise des doses plus élevées (40 à 50 mg. les premiers jours) ; *si l'ictère se prolonge,* on

peut poursuivre le traitement pendant plusieurs semaines, jusqu'à disparition de l'ictère.

La restriction sodée n'est pas nécessaire, pas plus que l'A.C.T.H. en fin de cure. En tenant compte des contre-indications habituelles (diabète, tuberculose pulmonaire, ulcère digestif, grosse hypertension, hémorragies digestives d'origine diverse...) et, sous couvert d'antibiotiques, avec surveillance électrolytique, il n'y a pas d'incident.

Nous avons vu précédemment que le problème de l'utilisation systématique ou non de la corticothérapie dans l'hépatite banale est encore discuté, mais CACHIN rappelle que l'abstention de toute corticothérapie est infiniment préférable à la mise en œuvre d'une corticothérapie incorrecte.

N. B. — Le schéma thérapeutique exposé ci-dessus s'applique également aux *formes anictériques*, quand elles sont diagnostiquées.

b) *L'hépatite ictérique à forme cholostatique :*

C'est une bonne indication de la corticothérapie (CACHIN, LEMAIRE, CAROLI...).

On doit utiliser, du moins du début, des doses assez fortes (40 mg.). Les résultats sur l'ictère sont souvent précoces et remarquables, cependant il y a des échecs, avec évolution cirrhogène (R. DUPUY, R. et A. CATTAN).

Il semble en fait que le pronostic soit lié davantage au degré de l'atteinte parenchymateuse et mésenchymateuse concomitante, qu'à l'intensité de la cholostase. (Celle-ci peut d'ailleurs quelquefois régresser seule).

c) *Hépatite virale prolongée à tendance cirrhogène.*

L'indication de la corticothérapie y est formelle et à doses fortes (50 mg. les premiers jours, puis 40 mg.). La durée du traitement doit être de plusieurs semaines, voire de plusieurs mois, basée sur l'évolution clinique, biologique (surtout les transaminases et le rapport S.G.P.T./S.G.O.T.) et histologique, quand la P.B.F. est possible. La régression d'une « sclérose » a été constatée par CAROLI et MAINGUET, CRISMER, DRÈZE et ETÈVE. Par contre, P. ARMAND, COLSON, GARNUNG, en A.F.N., sont moins optimistes et pensent qu'en pareil cas, seule l'inflammation peut régresser, partiellement encore (H. ZOLLIKOFER et G. RAUBER sont de leur avis).

Si l'évolution cirrhogène peut être évitée, il semble par contre que la durée totale de cette affection chronique à tendance cirrhogène ne soit pas raccourcie (HOFSTETTER et A. BERTOLA).

d) *Les formes à rechutes, ictériques ou non.*

Peut-on prévenir les rechutes par un traitement correct, précoce et prolongé ? Les avis sont partagés : certains pensent que

oui (Caroli et Mainguet, J.-A. Colson et H. Garnung, Cachera...) et se basent sur des données statistiques pour l'affirmer.

D'autres sont plus pessimistes (Larcan et Dry, Delattre) et même rendent responsable des rechutes une corticothérapie trop précoce (L. Bertrand, J.-R. Hofstetter). Le traitement corticothérapique de ces rechutes est en général efficace, mais il faut des doses plus élevées que normalement (Caroli).

c) *La forme d'hépatite virale grave.*

La corticothérapie intervient surtout ici dans un but de restauration de l'état général, mais son indication est impérative, car on peut espérer une action anti-inflammatoire et un effet heureux sur les tests parenchymateux, tels que la glycémie, le cholestérol, la prothrombinémie. Son action sur la nécrose semble nulle (Hofstetter, Sayegh, H. Zollikoffer, M. Ferrand).

La voie intraveineuse (avec surtout le succinate de Delta-hydro-cortisone 150 à 200 mg. par jour, associé à glucose, antibiotiques...) est préférable à toute autre.

Les échecs du traitement demeurent cependant la règle (Cachin).

L'antibiothérapie au cours de l'hépatite virale

Son emploi est ici recommandé pour deux raisons :

D'abord son action sur la flore intestinale microbienne, qui semble indéniable (Chabrol) ; ensuite son action protectrice sur le foie (les cyclines surtout) qui est moins prouvée.

Dans le premier cas, on peut utiliser le Chloramphénicol et la Néomycine surtout ; cependant, l'Auréomycine agirait aussi à ce niveau intestinal en inhibant la production, par la flore microbienne, de substances elles-mêmes toxiques pour le foie (Gyorgi, Goldblatt et Coll.).

Dans le deuxième cas, l'action sur le virus de l'hépatite n'est qu'une hypothèse, mais il est par contre permis d'envisager une action sur des germes non viraux, de surinfection ; on utilise surtout, dans ce cas, l'Auréomycine (avec ou sans sérum glucosé en perfusion) ; 100 à 200 mg. par jour.

Certains auteurs lui font jouer un rôle préventif vis-à-vis de l'hépatite grave nécrosante (Lemaire, Soulage, Rissel....) et, par là même, vis-à-vis des séquelles cirrhotiques. Les tests biologiques seraient aussi améliorés.

Enfin signalons pour mémoire, l'utilisation par certains auteurs, de l'hormonothérapie sexuelle (œstrogènes, par M. Cachin) dont l'action anabolisante parenchymateuse serait favorable. (L'expérimentation animale serait en sa faveur).

Les tubages duodénaux sont utilisés par de nombreux cliniciens, systématiquement, dès que l'ictère se prolonge au delà du 20e jour de l'hépatite (M. Ferrand...). Leurs résultats immédiats

sont appréciables en général quand ces tubages sont associés à la corticothérapie et aux antibiotiques (Traissac, Reilly, Caroli...).

Traitement curatif de la cirrhose compensée

Il doit viser, avant tout, à éviter la décompensation de la cirrhose.

1° - Il existe de petits moyens banaux, mais efficaces, dont il faut souvent tenir compte. Ce sont :

— le repos sous toutes ses formes, physique et moral ;

— le décubitus dorsal, qui favorise la circulation hépatique, ainsi que la diurèse, et qui, d'après certains auteurs, a pu éviter des rechutes.

2° - Le problème de la corticothérapie.

Son utilisation à ce stade de la cirrhose a été discutée et « si elle détermine une ascension du cholestérol, et parfois des protides..., son action sur les autres tests est nulle, et la ponction-biopsie nous a montré qu'elle n'entraîne pas de modifications sensibles des lésions histologiques ». (Cachin).

On a pu également lui reprocher (Colbert et Coll., Evans), de favoriser l'apparition de stéatose, et même de nécrose (G. Bickel), celle d'une hyperammoniémie, d'une hyperamino-acidémie, enfin d'être dangereuse en cas de varices œsophagiennes (risques d'hémorragies).

Il est cependant maintenant admis que ses avantages à ce stade de cirrhose compensée sont indiscutablees, ne serait-ce que pour éviter des rechutes toujours possibles, pour maintenir un état général correct, et un certain équilibre biologique, enfin pour empêcher une aggravation des lésions histologiques.

Les doses employées sont évidemment fonction de la nature du corticoïde utilisé ; pour la Delta-cortisone, on admet en général 30 mg. par jour. Une surveillance de la diurèse et de l'équilibre électrolytique s'impose.

Les cures discontinues sont conseillées (Creutzfeldt et Kuhn).

Les résultats de la corticothérapie sont diversement appréciés suivant les auteurs et alors que certains (M. Girard, Siegenthaler et Zuber) n'ont pratiquement jamais observé d'aggravation ou de rechutes d'ictère, d'autres pensent que la corticothérapie n'empêche pas l'évolution, que ce soit vers les hémorragies digestives (G. Rauber, R. Fauvert dans sa statistique de 1954) ou le coma (Demeulenaere et Vermeulen).

Sur le plan clinique, il semble certain que, sur un foie augmenté de volume, le résultat d'une cure de corticothérapie soit meilleur que sur un foie atrophique. La diurèse aqueuse est rarement augmentée (Cattan et Vesin) dans ces cirrhoses compensées,

anascitiques, mais le syndrome œdémateux pourra, par contre, être influencé (S. Thiebault).

Sur le plan biologique, G. Bickel a très souvent observé, et précocément, une amélioration des tests mésenchymateux. Par contre, les tests parenchymateux, mis à part le taux de la bilirubine sanguine (Patterson et Thorn) et celui de l'albuminémie, sont rarement améliorés. (La V. S. aussi, d'après S. Thiebault).

Sur le plan anatomo-pathologique, on observe une régression, du moins partielle, des infiltrats inflammatoires (Wildhirt, à propos de 17 cas suivis à la P.F.B.), encore faut-il que la cirrhose soit jeune (R. Cattan). La régression de la fibrose, telle que l'a décrite Crismer, avec Drèze et Etève, n'est plus admise (Cf. le microscope électronique).

3° - Les antibiotiques :

Ils sont justifiés à ce stade, d'une part en tant que couverture de la corticothérapie ; d'autre part pour prévenir des surinfections d'origine sanguine ou intestinale qui, se greffant avec prédilection sur un foie déjà atteint, pourrait entraîner une décompensation rapide. Ils interviennent aussi par leur action anti-inflammatoire donc favorisante de la circulation intralobulaire (Traissac). On admet actuellement qu'ils sont inutiles au stade de cirrhose atrophique.

Cattan pense que la forme « biliaire » est l'indication majeure.

Les résultats de l'antibiothérapie sont variables et Cachera, Caroli ont obtenu des résultats tout différents chez divers malades traités pour ictère grave prolongé cirrhogène. Cachin et Darnis, Crismer, Rumball, Sohier en sont partisans, mais ne les utilisent pas systématiquement.

4° - Le régime :

On y attache aujourd'hui moins d'importance qu'auparavant, du moins pour ces formes stabilisées et anascitiques (J. Caroli au 32e Congrès Français de Médecine de Lausanne). En particulier, pour la question des protides, on sait maintenant que le déficit azoté est tardif, contrairement à ce qui se passe pour la cirrhose de Laennec alcoolique (Caroli).

Dans les cirrhoses anascitiques et sans hyperammoniémie, un simple régime hypercalorique, sans limitation ni excès sur le plan qualitatif, semble le plus valable. Fauvert y insiste et préconise avec Patek, A. Larcan et P. Gaucher, un régime de 2.000 cal. par jour et équilibré. J. Olmer et J. Grosdidier sont en faveur d'un régime riche en glucides. La suppression de l'alcool s'impose évidemment.

5° - La restauration de l'équilibre protidique :

L'hypoprotéinémie, fréquemment observée même dans les cirrhoses non décompensées, peut être corrigée par :

— la plasmathérapie intra-veineuse (Crismer et Lambermont) et les acides aminés en perfusion ;

— les réinjections de liquide d'ascite ;

— l'injection intraveineuse d'albumine désodée.

Mais les résultats sont médiocres et un traitement, même prolongé, n'augmente que de très peu le taux de l'albumine plasmatique (Thorn, Armstrong).

Signalons les bienfaits de la corticothérapie : « elle peut entrer en compétition avec la plasmathérapie... » dans ce domaine (Cachera et Darnis).

6° - Les extraits hépatiques :

Il semble qu'ils apportent une nette amélioration clinique et fonctionnelle, mais il faut les utiliser précocément (il faut un traitement prolongé, à doses faibles, car de fortes doses donneraient une stéatose hépatique).

Leur influence sur l'évolution d'une cirrhose vers l'aggravation semble nulle (A. Gauthier).

Le taux de la sérum-albumine est en général amélioré et l'infiltration inflammatoire est souvent diminuée. (Kallai et Cerdak), mais les tests inflammatoires restent perturbés (A. Fiehrer).

7° - Vitamines et acides aminés :

L'acide aspartique en perfusions (1 g. p. j.) améliore l'état général et la protidémie (O. Fodor). La levure de bière semble très valable pour Olmer. La vitamine B 12 aurait une action hépato-protectrice à fortes doses (Ricci). Les vitamines C et P agiraient sur les capillaires intra-hépatiques (Binet, Miniconi).

8° - Les substances lipotropes :

Leur intérêt est ici restreint (Caroli) et, dans certaines circonstances, ils peuvent même être à l'origine d'accidents d'hyperammoniémie (Sherlock, Phear et Summerskill).

9° - Les hormones sexuelles :

Certains auteurs les ont utilisées, associées à la corticothérapie (J.-J. Dubarry et R. Biessy pour le propionate de testostérone et R. Grassi pour l'acétate de 4-chloro-testostérone).

Elles agiraient par leur effet anabolisant sur le parenchyme hépatique et sur les protides (à l'inverse des corticoïdes) et par leur action euphorisante. Les tests biologiques restent cependant perturbés.

Le traitement curatif de la cirrhose post-hépatitique décompensée et des principales complications pouvant survenir

Nous envisagerons successivement : le traitement du syndrome ascito-œdémateux, celui de l'hypertension portale avec ses compli-

cations (hémorragies digestives et hypersplénisme), le traitement préventif et curatif des comas hépatiques « endogène » et « exogène », enfin celui des poussées ictériques.

1° - Le traitement actuel du syndrome ascito-œdémateux.

Pour un pareil syndrome d'apparition récente, le traitement banal de la cirrhose non décompensée peut être à lui seul efficace, avec, en particulier, des doses un peu supérieures en corticoïdes et un régime hyposodé strict. Mais ce n'est pas souvent suffisant et les ponctions d'ascite seront vite indispensables. Nous avons là, résumés, les trois principaux moyens de lutte contre ce syndrome : la corticothérapie, le régime, les ponctions d'ascite. Il existe d'autres moyens de lutte, mais on sait que la complexité de la pathogénie de l'ascite rend ce traitement quelquefois difficile. On invoque, comme on le sait, des troubles protidiques, une rétention sodée, une hypertension portale, une rétention aqueuse, entre autres.

a) *La Corticothérapie :*

Par ses propriétés diurétiques, elle demeure le meilleur élément de notre arsenal thérapeutique (surtout pour les corticoïdes d'apparition récente (depuis la Delta-cortisone) et ses propriétés anti-inflammatoires passent ici au second plan.

Depuis les travaux de Cattan et Vesin, on sait en effet que les corticoïdes déclenchent une diurèse aqueuse puis sodée, assez puissante pour donner un assèchement total (de nombreux auteurs ont pu vérifier ces données par la suite (Cachin et Pergola, Olmer et Coll., De Gennes et Coll.).

Mises à part les contre-indications habituelles, elle peut s'appliquer à toutes les formes de cirrhose ascitique. Dans les formes décompensées sévères, avec atteinte de l'état général et dans les formes avec encéphalopathie portale, il est recommandé de commencer par elles et non par les diurétiques sulfamidés, qui peuvent même être dangereux à ce stade, en raison de leur pouvoir ammonigène. « La Delta-cortisone reste le meilleur corticoïde ; elle est prescrite à la dose moyenne de 40 mg. les premiers jours, puis 30 mg. On y adjoint 2 g. de ClK/j. Le régime peut être modérément désodé (50 à 60 meq). Il convient de suivre régulièrement la courbe de la diurèse aqueuse et l'élimination urinaire du sodium. » (Cachin).

Certains auteurs ont préconisé à la suite de Kalk et Wildhirt, la méthode du « choc prednisonique », dans les formes rebelles au traitement classique : cette méthode consiste à donner le corticoïde à doses dégressives et à terminer par une relance à l'A.C.T.H.

« Dans les cas favorables, 40 % en moyenne, la diurèse hydrique est suivie, entre le troisième et le septième jour, d'une très importante déperdition de sodium » (Cachin). Les résultats sont surtout favorables dans les ascites récentes.

Le traitement est poursuivi jusqu'à assèchement total. Les doses sont progressivement diminuées avant la suspension de la thérapeutique. On permettra ensuite, par paliers successifs, l'augmentation de la radium de sodium, en vérifiant chaque fois l'élimination urinaire (Cachin). « Parfois, une importante diurèse aqueuse n'est suivie d'aucune diurèse sodée : il est utile alors de persévérer dans ces cas, car on peut assister à des succès tardifs. Enfin, lorsque l'échec est complet, lorsque aucune diurèse ne s'est manifestée après une dizaine de jours de traitement, il convient de passer à une autre thérapeutique, qui sera un diurétique sulfamidé le plus souvent. Il est illusoire de remplacer la Delta-cortisone par un autre corticoïde : l'échec serait le même. » (Cachin)

b) *Les ponctions d'ascite :*

Elles peuvent être utiles. On n'utilise plus actuellement les ponctions brutales et abondantes qui déclenchent un hyperaldostéronisme secondaire et une hypo-protéinémie peu favorables (J.-F. Hoffstetter).

La méthode de Caroli et Paraf, avec ponctions discrètes et répétées, est efficace, mais il y a un danger infectieux local et même général (cf. les cirrhoses péritonéales : P. Miniconi). La diurèse sert de guide pour cette méthode.

c) *La Chirurgie :*

Elle n'est pratiquement plus utilisée pour le traitement de l'ascite seule. Et les méthodes de dérivation porto-cave s'adressent avant tout aux hémorragies digestives.

d) *Le Régime :*

Dans les cirrhoses ascitiques sans hyperammoniémie, un régime hyper-protidique et hyposodique permettrait, selon R. Fauvert, le contrôle de l'ascite, le plus souvent.

e) *Les diurétiques actuellement utilisés, autres que les corticoïdes :*

Nous en parlerons parce que ce sont là, pour la plupart, des médications qui ne sont pas totalement inoffensives dans la cirrhose en général et la cirrhose post-nécrotique en particulier.

— *Les résines synthétiques échangeuses d'ions :*

Elles augmentent en général le taux de l'ammoniémie sanguine, pouvant même, par là, entraîner un coma par acidose (C. Laroche) et peuvent entraîner une hypo-vitaminose K avec hypo-prothrombinémie secondaire.

— *Les diurétiques mercuriels :*

Ils sont nocifs pour le parenchyme hépatique et risquent, de plus, d'entraîner des troubles acido-basiques et électrolyques graves (Hoffstetter).

— *Les dérivés sulfamidés :*

• l'acétazolamide (Diamox) qui, pour Cachin, serait efficace, mais qui peut aussi entraîner une hyper-ammoniémie. On doit la

contre-indiquer dans les cirrhoses décompensées par ailleurs, vu le risque fréquent de coma par hypokaliémie grave.

• la chlorothiazide (Diurilix).

Elle se rapproche de la précédente.

• Il est intéressant de noter l'heureux résultat que nous avons obtenu avec l'hydrofluométhiazide (Léodrine) sur une ascite rebelle à toutes les thérapeutiques classiques.

— *Les Spirolactones :*

En particulier, l'amphénone, qui, d'après Spellberg et Chaikoff, augmenterait la diurèse sodée, mais les auteurs soupçonnent une toxicité pour la cellule hépatique.

f) *La lutte contre l'hypoprotéinémie plasmatique :*

Elle est surtout rentable dans les ascites récentes (P. Picard et Coll.).

Les méthodes que nous avons décrites plus haut restent valables ici, mais les résultats sont médiocres et l'albumine plasmatique désodée elle-même ne retarde pas toujours l'évolution de l'ascite (Thorn, Armstrong et Davenport). G. Bickel recommande leur association avec un régime désodé. Dans le même ordre d'idées, on a pu préconiser l'hormonothérapie sexuelle (A.-L. Maggi et Coll. utilisent le propionate de testostlrone avec certains succès).

Signalons que G. Rauber a obtenu de bons résultats avec les extraits hépatiques.

2° - Traitement des complications de l'hypertension portale.

Nous nous référons ici essentiellement au travail présenté par Marion (Lyon) au 32e Congrès de Médecine de Lausanne (1959) :

Les deux principales complications sont les *hémorragies gastro-œsophagiennes* par rupture de varices et l'*hypersplénisme* avec ses désordres hématologiques graves.

La gravité des hémorragies œso-gastriques n'est plus à démontrer (Marion) et Girard admet que 66 % des malades meurent dans la première semaine d'hospitalisation pour apparition d'hémorragies. Les désordres protidiques et sanguins qui en découlent entraînent une précipitation de l'évolution de la cirrhose avec insuffisance hépatique. De toutes façons, le pronostic éloigné est mauvais (30 % seulement des malades survivent après le premier épisode hémorragique pour Ratnoff et Patek).

Les conséquences de l'hypersplénisme se font vite sentir chez un sujet dont la numération formule est déjà perturbée, comme nous l'avons déjà vu.

— *Les méthodes employées* sont, en résumé, la *splénectomie* et la *dérivation porto-cave (qui peut être directe ou spléno-rénale).* La neurectomie péri-hépatique et la ligature d'une des branches de

l'artère hépatique sont encore au stade expérimental (Mallet-Guy et M. Girard).

— *Les indications de ces méthodes :*

— La splénectomie isolée ne se justifie que si les désordres hématologiques sont graves (Olmer et Casanova).

— L'anastomose spléno-rénale n'est pratiquée que sur une cirrhose hypertrophique splénomégalique (avec un état général médiocre).

L'anastomose porto-cave directe reste la méthode de choix. Son indication majeure est le syndrome hémorragique grave par rupture de varices œsophagiennes. Mais on la pratique aussi pour des cirrhoses post-hépatitiques de type Banti, pour un hypersplénisme récidivant (Marion), quelquefois pour une ascite récente qui semble relever surtout d'une hypertension portale associée (Olmer et Casanova).

Actuellement, on n'intervient pas si les varices œsophagiennes ne se manifestent pas cliniquement. Dans tous les cas, il faut intervenir tôt (J. Grosdidier).

Il faut exclure, selon Marion, les cirrhoses avec grande insuffisance hépatique, les sujets tarés, obèses, cardio-pulmonaires, les cirrhoses ascitiques rebelles, et anciennes, les scléroses très évolutives (J.-R. Hoffstetter) et les cirrhoses alcooliques en général.

— *Les résultats varient avec chaque méthode :*

— L'anastomose spléno-rénale simple expose à des thromboses secondaires ;

— l'anastomose P. C. directe a une mortalité opératoire qui peut atteindre 50 %, mais les résultats éloignés en sont valables : 60 % des sujets sont vivants trois ans après. L'amélioration clinique est constante (L. Léger, Olmer et Casanova). Une ombre cependant au tableau : l'apparition ou l'aggravation du syndrome d'encéphalopathie porto-cave (nous l'avons observé dans une de nos observations).

3° - Le traitement des poussées ictériques :

Cachin estime qu'il est logique et même formellement conseillé d'avoir recours à la corticothérapie en pareil cas, en raison de son action anti-inflammatoire, qu'on associera aux antibiotiques. On sait en effet maintenant, grâce aux transaminases, que les poussées ictériques des cirrhoses post-nécrotiques relèvent toujours d'une poussée nécrotique et inflammatoire, au contraire de celles qui surviennent sur un fond de cirrhose éthylique.

4° - Le traitement préventif et curatif des accidents comateux hépatiques :

Nous avons vu précédemment qu'on peut envisager deux types de comas qui se différencient par leur pathogénie : le coma

« exogène » qui relève surtout d'une hyperammoniémie et l' « endogène » d'un dysfonctionnement métabolique total.

Pour les deux, il est un certain nombre d'agressions qu'il faut savoir prévenir ou corriger immédiatement, sous peine de voir le coma s'installer. Nous allons en parler ; ensuite, nous envisagerons le traitement curatif de ces deux sortes de comas.

a) *Les facteurs nocifs à prévenir ou à corriger.*

— *Les hémorragies digestives :*

Par leur abondance ou leur répétition, elles peuvent entraîner une détérioration rapide de l'état du foie. De plus, la libération d'ammoniaque à partir du sang intestinal (et celles de substances neuro-toxiques autres, qui ne sont pas encore isolées), conduisent à des troubles neuro-psychiques graves (G. Bickel).

L'aspiration gastrique, le lavement évacuateur, les antibiotiques (Néomycine) et les transfusions de sang frais sont presque indispensables.

— *Les états infectieux sévères :* auxquels s'expose avec prédilection le cirrhotique.

— *Les sédatifs,* surtout les opiacés, sont à proscrire (Foulk et Baggenstoss).

— *Les traumas accidentels ou chirurgicaux :*

Ils entraînent une détérioration passagère des fonctions parenchymateuses. Ils sont d'autant plus graves qu'ils peuvent s'accompagner d'un état de choc, hémorragique ou non.

— *Certains diurétiques sont nocifs :*

Les sels ammoniacaux, les résines échangeuses de cathions, l'acétazolamide, la chlorothiazide. Ils agissent par hyperammoniémie ou hypokaliémie.

— *La méthionine :*

Elle agit par hyper-ammoniémie. Il est bon de lui adjoindre un antibiotique à large spectre, d'action intestinale (Webster et Gabuzda).

b) *Le traitement curatif du coma dit « exogène ».*

G. Bickel en a fait une étude détaillée récemment (32e Congrès Français de Médecine de 1959).

— *Le régime :* Suppression des protides. Insister sur les glucides.

— *Les antibiotiques :* Valeur de la Néomycine et des Cyclines. La première agit sur la flore intestinale et permet de plus une ration de protides plus élevée (4 g./j. dans les états pré-comateux et 6 g. si coma).

— *L'acide glutamique* présente une valeur toute relative et on sait aujourd'hui que son efficacité est surtout fonction de l'état du parenchyme hépatique (Eisenmann),

L'arginine protège vis-à-vis de l'effet toxique de l'acétate d'ammonium ou d'un mélange d'acides aminés (Gublino, Greenstein et Duruisseau), mais son application clinique est considérée aujourd'hui comme décevante (Wolfe et Davidson). Il semble, par contre, que l'association avec l'acide glutamique soit très valable. Mac Dermott, Najarian et Harper).

— *Les Corticoïdes :* Leur intérêt dans le coma exogène est tout relatif (Cachin et Pergola), mais ils peuvent cependant aider à le surmonter de différentes façons : en diminuant la perméabilité capillaire au niveau intestinal (ils diminuent le taux d'absorption de l'ammoniac intestinal), en augmentant l'uréogénèse et la glycogénopexie.

c) *Le traitement curatif du coma dit « endogène ».*

Dans la mesure où il y a une hyper-ammoniémie associée, les méthodes précédemment décrites restent valables ici. Mais il faut corriger aussi les désordres hydro-électrolytiques associés (hypokaliémie ou hyponatrémie), l'oligurie ou l'anurie, les troubles de la crase sanguine. Signalons seulement les bienfaits des extraits hépatiques (surtout les extraits protéolysés ou lyophilisés) et surtout de la corticothérapie. Les premiers résultats avec Cortisone et ACTH furent décevants (Shear et Young), mais les nouveaux corticoïdes ont permis des véritables « miracles » (Pessen et Hessing) avec rétablissement d'une activité normale en quelques heures (Webster et Davidson avec la 6-Méthyl-Prednisolone, à la dose de 800 mg. à un g./j.). G. Bickel confirme ces données.

Mais le pronostic ultérieur de la cirrhose n'est pas amélioré et la survenue de ce coma en dehors de facteurs déclenchants évidents est de très mauvais augure pour Demeulenaere et Coll. (d'après L. Larcan et P. Gaucher, ce type de coma survient spontanément dans 15 % des cas de cirrhoses post-hépatitiques, quelles que soient les précautions prises).

DEUXIEME PARTIE

A propos des 13 Observations

Nous présentons ici treize observations de malades, pour la plupart recueillies dans le Service du Médecin-Colonel CHARMOT *à l'Hôpital Militaire Michel-Lévy de Marseille.*

Deux d'entre elles nous ont été fournies par M. le Professeur BLANC, *une troisième par le Médecin-Colonel* MARTIN, *enfin une dernière par le Médecin-Colonel* DELAHOUSSE.

Il s'agit de malades constituant un groupe assez homogène de militaires en activité, hormis deux femmes chez qui il est permis de penser que le processus de cirrhose est la conséquence d'hépatites virales antérieures, le plus souvent ictériques.

OBSERVATION N° 1

MOU... Claude est un sous-officier de 30 ans en 1958, originaire de la Métropole.

Dans ses antécédents, on note des séjours en Indochine, A.O.F. et A.F.N., un éthylisme discret mais aucun signe d'imprégnation. Surtout un ictère à l'âge de 7 ans, et une découverte d'hépato-splénomégalie en Indochine, en 1953, à l'occasion d'un accès palustre.

Le 9 Décembre 1957, en A.O.F., apparition d'un ictère cutanéo-muqueux, sans phase pré-ictérique, accompagné d'un amaigrissement net, des selles décolorées et d'urines fortement teintées, d'une légère hyperthermie (38°5). Pas d'asthénie ni de troubles digestifs.

Hospitalisé le 20 Décembre, à Dakar, pour persistance de l'ictère, hépato-splénomégalie croissante et fébricule discret.

Examens biologiques :

— Mac Lagan 120 UV, Gros + +, Hanger +
— Protides totaux 81 g./l.
— Electrophorèse :
  — bêta/globul. ..... 20 %
  — gamma/globul. ..... 30 %
— Vitesse de sédimentation : 40/70

Traitement :

— Auréomycine : 200 mg./j. en perfusion,
— Cortancyl : 40 mg./j. puis doses dégressives,
— Thérapeutique adjuvante banale (extraits hépat. et vit. B12).

Sortie de l'hôpital à la mi-Janvier, en bon état général et amélioré sur le plan clinique.

Le 6 Février 1958, hospitalisation au Val de Grâce pour rechute d'ictère,

sans asthénie ni fébricule. Un œsophage baryté montre des varices œsophagiennes.

Tests biologiques :

— Mac Lagan : 135 UV, Hanger ++,
— Prothrombine : 45 %,
— Bilirubine sanguine totale : 100 mg./l.
— Protides totaux : 72 g./l. (Alb. : 35 g. ; globul. : 30 g.)
— Monocytose sang. 10 %.
— Urines : sels et pigments biliaires ++ ; Urobiline ++
— Galactosurie de type hépatite.

Ponction-Biopsie du 15 Février : Altération de type hépatitique.
(Lésions cytologiques accentuées avec des cellules en état de ballonnisation et tuméfaction trouble. Nombreux thrombi biliaires. Foyers inflammatoires lymphocytaires et hyperplasie kuppférienne.)

Amélioration clinique très nette sous Cortancyl 30 mg./j.

En Mars 1958, l'ictère est toujours stationnaire et discret. Pas d'œdèmes, régression partielle de la splénomégalie. La rectoscopie ne montre pas d'hémorroïdes. Mais amaigrissement persistant et apparition de météorisme et d'ascite. Avec une cure prolongée d'Hydrocortancyl (40 m./j.) et un régime déchloruré, l'ascite régresse.

Le malade sort de l'hôpital au début Avril. Il est revu à ce même hôpital à la mi-Avril 1958 pour rechute de l'ictère sur les plans clinique et biologique. Nette amélioration sous Cortancyl (30 mg. pendant 10 jours).

Hospitalisation à l'hôpital militaire Michel-Lévy au début de Mai 1958, pour contrôle. Il y a eu amélioration clinique, mais subictère et hépatosplénomégalie à 2 T.D environ.

Test biologiques :

— Mac Lagan (I.P. 29, Floc. +), Hanger +++
— Electrophorèse :
  — gamma/globul. ..... 30 %
  — albumine ..... 35 %
  — alpha/globul. ..... 15 %
  — bêta/globul. ..... 20 %

Traitement :

— Dès l'entrée, Cortancyl : 30 mg./j. ; extraits hépat. et Extencilline.

Le malade sort du Service du Médecin Commandant Mazeau le 28 Mai 1958 avec un traitement au Cortancyl à poursuivre (15 mg./j.) et un régime désodé.

Revu le 10 Juillet 1958 pour amaigrissement et rechute d'ictère clinique et biologique et hépato-splénomégalie en progression. Acné cortisonique très marquée. Pas d'ascite.

Tests biologiques :

— Mac Lagan 35 U.V, Hanger +++
— Bilirubine : 72 mg./l. (totale)
— Electrophorèse :
  — albumine ..... 40 %
  — gamma/globul. ..... 30 %

Sort du Service du Commandant Mazaud à la fin du mois de Juillet.

Revient quelques jours après pour rechute d'ictère à la suite d'un arrêt de Cortancyl. Reprise du Cortancyl 40 mg./j., régime hyposodé et extraits hépatiques.

Amélioration subjective, régression partielle de l'hépatomégalie.

Les tests inflammatoires de floculation sont améliorés, mais la galactosurie provoquée reste du type hépatite cirrhogène.

Une Laparoscopie, pratiquée a la mi-Août, par le Pr Agrégé SARLES, montre un foie de cirrhose post-nécrotique avec de grosses lésions de nécrose, une forte hypertension portale et des voies biliaires normales. M. SARLES pense que c'est peu justiciable d'une dérivation porto-cave.

Le malade sort du Service au début Septembre, amélioré surtout sur le plan subjectif. Convalescence prévue avec Cortancyl et régime.

Les tests biologiques sont alors :

— Mac Lagan : I.P. 25 ; Floc. O, Hanger +
— Electrophorèse :
  — albumine : 40 % ; alpha I : 2 % ;
  — alpha II : 2 % ; bêta : 11 %.
  — gamma : 45 %.

Au mois de Novembre 1958, le malade est revu en bon état général, mais avec un subictère aggravé, des varices œsophagiennes volumineuses, une ébauche de circulation collatérale abdominale et un œdème prétibial bilatéral.

Les tests biologiques :

— Mac Lagan : I.P. 30 ; Floc. 0. Hanger +++
— Anémie à 3.500.000 G.R. - Leucopénie à 5.000 G.B.
— Urobiline très élevée.

En Décembre 1958, la *P.B.F.* montre une « fibrose péri-portale accentuée avec néo-canalicules biliaires. Surcharge glycogénique du parenchyme, dissociation lobulaire par les coulées fibreuses. Aspect de cirrhose ».

En Janvier 1959, *la fiche réticulo-endothéliale* (SANDER) montre la présence d'euglobulines lentes de taux très élevé, précipitant à pH 7,8. Mais à l'ultra-centrifugation, le constituant lourd n'est que de 4 %.

Les examens biologiques sont identiques aux précédents avec, en plus :

— prothrombine : 70 % ;
— galactos. provoq. I : 100 g. ; II : 50 g. ; III : 10 g. ; IV : 0 g.
— protides totaux : 93 g./l.
— Pas de macro-globuminémie (ultra-cent.)
— Electrophorèse :
  — albumine ..... 35 %
  — gamma-globulines ..... 35 %

En février 1959, une série d'Héparine-retard, à 50 mg. deux fois par semaine, améliore la vitesse de sédimentation en quelques jours, les perturbations protidiques de même (disparition des euglobulines lentes).

En Mars 1959, l'état du malade est stationnaire. Il le restera jusqu'en Juin, date à laquelle MOU... sortira du Service.

En conclusion, il s'agit donc d'un jeune sous-officier chez qui on a découvert une hépatosplénomégalie à l'âge de 25 ans en Indochine. Un ictère fébrile, de type viral, survient en 1957. Cet ictère évolue de façon chronique, avec rechutes successives, surtout lors des interruptions de la corticothérapie. Un traitement héparinique a coïncidé avec la régression des perturbations globuliniques et une amélioration de la vitesse de sédimentation.

Sur une Ponction-Biopsie de Février 1958, on voit des lésions d'hépatite sans fibrose. La cirrhose est manifeste à la Laparoscopie d'Août 1958 et sur la Ponction-Biopsie de Décembre 1958. Il s'agit donc sûrement d'hépatite virale cirrhogène. Il faut noter l'importance de l'hyper-gammaeuglobulinémie.

OBERVATION N° 2

CHA... Jean, 35 ans, originaire du Finistère. Sous-Officier des Troupes O.M.

Dans ses antécédents, plusieurs séjours en Extrême-Orient et au Tchad, amibiase intestinale en 1951, un accès palustre en 1957 et de discrètes habitudes éthyliques.

Début de l'affection clinique en Juillet 1959, à Fort-Trinquet (Mauritanie). C'est un épisode d'asthénie nette, sans troubles digestifs ni éléments de la triade pré-ictérique, suivi d'un subictère conjonctival qui va en croissant.

Hospitalisation à l'Hôpital Principal de Dakar le 17 Juillet 1959.

— A l'entrée : ictère cutanéo-muqueux franc avec urines acajou, selles non décolorées, rate palpable, pas d'hépatomégalie.

Tests biologiques :

Ils affirment l'hépatite.

— Pigments biliaires abondants dans les urines,
— Bilirubine totale sanguine : 120 mg./l.
— Mac Lagan : 130 U.V., Gros 0,6 cc., Hanger + + +
— Vitesse de sédimentation : 45/63
— G.R. : 3.800.000. - G.B. : 5.600, avec 38 % de lymphocytes.

Traitement :

— Sérum glucosé en perfusion avec Auréomycine et vitamines, des extraits hépatiques. - Deltacortisone : 40 mg./j. à doses dégressives.

La régression de l'ictère est lente. On observe une phase ascitique, du 29 Juillet au 18 Août.

Le malade sort de l'hôpital vers la mi-Septembre avec un léger subictère et des *tests biologiques* perturbés :

— Mac Lagan : 120 U.V., Gros 0,6 cc., Hanger + +
— Galactosurie provoquée 1° 0 g. — 2° 33 g. — 3° 35 g. — 4° 4 g.
— Présence discrète de sels et pigments biliaires dans les urines.

— Nouvelle rechute de l'ictère 3 jours avant son rapatriement en France, avec asthénie marquée.

Hospitalisation le 24 Septembre, à l'Hôpital Militaire Michel-Lévy de Marseille. *A l'entrée,* malade euphorique, apyrétique. Ictère franc. Abdomen météorisé avec matité des flancs. Foie de volume normal et indolore. Splénomégalie à 1 T.D.

Tests biologiques du 25 Septembre :

— Nombreux sels et pigments biliaires dans les urines,
— Mac Lagan : 85 U.V., Hanger + +, Gros 0,8 cc.
— Prothrombine : 40 %,
— Transaminases : SGOT : 93 U. ; SGPT : 85 U.
— Anémie moyenne à 3.000.000 de G.R., avec 83 % d'hémoglobine, 21 % de réticulocytes.
— Leucocytose à 15.000 G.B. avec forte polynucléose.
— Vitesse de sédimentation : 80/60.

Ponction d'ascite du 30 Septembre :

— Liquide séro-fibrineux, Rivalta —, avec 98 % de lymphocytes.
— Culture négative.

Varices œsophagiennes absentes (après barytage).

Laparoscopie le 5 Octobre 1959 (Hôtel-Dieu de Marseille, par le Pr Ag. Sarles)

« Foie atrophique, fond de sclérose claire, sur laquelle se détachent des nodules de 2 à 3 cm. avec surcharge biliaire. Circulation collatérale importante. Il s'agit d'une cirrhose méta-ictérique récente avec hypertension portale ».

— La corticothérapie, arrêtée pendant les six jours du voyage Dakar-Marseille, fut reprise dès le 25 Septembre, à 40 mg. de Cortancyl par jour, puis 60 mg., remplacés par la Triamcinolone le 1er Octobre, à doses dégressives jusqu'à 6 comprimés par jour.

— En même temps : Rovamycine, 2mg./j. ; Pénicilline I.M., Strepto, 1 g. ; Bécozyme et K-Thrombyl.

Evolution :

Pendant quelques jours, état stationnaire, puis, à partir du 10 Octobre, l'évolution se précipite, l'état général s'altère, l'oligurie s'installe.

Le 15 Octobre, l'examen montre un syndrome ascitique grave, des œdèmes des membres inférieurs et des hémorragies sous-cutanées.

Le traitement renforcé n'empêche pas l'évolution de l'ictère qui prit une allure cholostatique et fonça progressivement. (Urines alors très riches en pigments biliaires et en copro-porphyrines). Phosphatases alcalines cependant normales (5,8 U.B.) et Lipémie à 6,5 0/00.

Installation rapide d'un état cachectique avec anorexie, torpeur, hypothermie.

Les tests biologiques montrent :

— Hyperazotémie : 1 g.

— Ultracentrifugation :

S1 3,7 U. Svedberg = 44 % ;
S2 5,4 U.S. = 52 % ;
S3 15,3 U.S. = 4 %.

— Protidémie : 80 g./litre.

— Fiche réticulo-endothéliale : 6 g. de gamma-euglobulines p. 0/00.

— Electrophorèse :

— albumine : 37 % ; alpha I : 5 % ; alpha II : 6 % ;
— bêta/globulines : 7 % ;
— gamma/globulines : 45 %.

Troubles électrolytiques :

— delta brut : 0,44 ;
— R. A. : 62,5 vol., Cl. : 68 mq. ; Na : 112 meq. ; K : 4 meq.

Mort du malade le 30 Octobre 1959 en coma hépatique. La nécropsie montre un foie atrophié et des voies biliaires extra-hépatiques normales.

— *Un examen anatomo-pathologique du foie* montre un bouleversement architectural hépatique par les travées fibreuses, avec nodules irréguliers. Quelques altérations cellulaires, surtout nucléaires. Nombreux néocanalicules et thrombi biliaires. Aspect de cirrhose biliaire. Peu d'inflammation portale.

— *En résumé :* Chez un sujet ayant présenté une hépatite virale avec rechutes d'ictère, après amélioration passagère, apparition rapide d'une cirrhose avec syndrome ictéro-ascitique. Décès dans un état de grande insuffisance hépatique moins de quatre mois après le début de l'affection. Il s'agit donc d'une *cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory typique.* Elle est signée par l'évolution clinique qui s'est faite d'un seul tenant, par les troubles biologiques classiques (les transaminases et les gamma-euglobulines sont surtout intéressantes), et par les données de la laparoscopie et de l'anatomopathologie. Un facteur éthylique discret a pu jouer un rôle favorisant.

OBSERVATION N° 3

(Communiquée par M. le Pr BLANC)

Mme PUG..., 64 ans, entre le 20 Janvier 1960 pour hématémèse et moeléna abondants.

Aucun antécédent connu d'ictère. Une grossesse. Ethylisme négligeable. En Septembre 1959, un épisode diarrhéique banal suivi d'un syndrome ascitique discret et d'œdèmes des deux membres inférieurs.

— *A l'entrée,* les hémorragies ont cessé. On élimine l'ulcus gastrique. Du point de vue état général, asthénie intense, mais pas d'amaigrissement. Anorexie rebelle.

A l'examen :

— Urines claires, abdomen tendu, dur, météorisé, avec une ascite évidente. Pas d'hépatomégalie. Œdème dur, prenant le godet, aux deux membres inférieurs.

Tests biologiques :

— G.R. : 3.000.000. - G.B. : 9.000 (formule normale).

— Electrolytes :

Natrémie	.....	146 meq.
Kaliémie	.....	3,4 »
Chlorémie	.....	110 »

— Protides totaux : 65 g./l.

— T. C. : 22 mn. — T. S. : 5 mn.

— Mac Lagan : 60 U.V.

Traitement :

— Hydrocortancyl : 60 mg./l. ; Pénicilline I.M./j. : Auréomycine : 1,50 g./j. ; Lipotropes ; Extraits hépatiques. Vitamines.

Le 28 Janvier 1960, l'état est stationnaire, mais l'ascite ne régresse pas. La ponction ramène trois litres de liquide, avec 20 g. p. 0/00 d'albumine et rares lymphocytes.

Le 4 Février, on retire 5 litres de liquide. On découvre une hépatomégalie à 4 T.D, douloureuse. Pas de rate palpable.

Un cliché pulmonaire, le 6 Février, montre une très importante surélévation de la coupole diaphragmatique droite.

Les tests biologiques montrent alors : une hypocoagulabilité importante (tests de tolérance à l'héparine, taux de prothrombine, 55 % ; temps de coagulation : 12 mn.)

La Laparoscopie (Pr Ag. Sarles) : « Cirrhose post-nécrotique caractéristique. Volumineux nodules très irréguliers sur les deux lobes hépatiques. Aspect très anarchique, très remanié. Hypervascularisation du ligament rond. Etiologie virale probable ».

La malade meurt le 8 Février 1960, au cours d'une hématémèse et d'une hémorragie intestinale.

En résumé : Femme de 64 ans, sans antécédents d'ictère connu, qui a présenté une cirrhose ascitique ayant entraîné la mort par hémorragies digestives. La laparoscopie a conclu à une cirrhose post-nécrotique typique, d'étiologie virale probable.

OBSERVATION N° 4

PAL... Fernand, Sous-Officier de 25 ans, originaire de la Métropole, entre au début Octobre 1956 dans le Service de Médecine I (Médecin-Col. Delahousse) à l'hôpital militaire Michel-Lévy, pour ictère d'apparition progressive.

— Dans les antécédents : Zona en Juillet 1956 ; éthylisme négligeable. A la fin Septembre, épisode infectieux banal d'allure grippale suivi d'asthénie intense, de vomissements et de céphalées, d'anorexie persistante.

— *A l'entrée,* le 1er Octobre 1956, ictère cutanéo-muqueux, urines très foncées, douleurs sourdes de l'hypochondre droit n'irradiant pas. L'état général est bon, pas de température ni de prurit.

L'examen :

— Langue saburrhale, hépatomégalie 2 T.D, douloureuse, abdomen souple, indolore.

Tests biologiques : Ils confirment l'hépatite.

— Pigments biliaires abondants dans les urines,
— Mac Lagan I.P. 31 ; Floc. +, Hanger + + +, Gros 3 cc.
— Protides : 116 g./l. ; vitesse de sédimentation 22/30.
— Prothrombine : 60 %.
— Electrophorèse :
  — albumine : 45 % ; alpha I : 10 % ; alpha II : 2 % ;
  — bêta-globulines : 8 % ;
  — gamma-globulines : 38 %.
— G. R. : 4.000.000. — G.B. : 6.200, avec formule normale.

Traitement :

— Auréomycine : 100 mg./j. en perfusion ; Pénicilline 1 .M./p. jour. Extraits hépatiques et Lipotropes. Glutamag.

Amélioration de l'état général et des signes fonctionnels.

Le malade sort du Service le 8 Novembre 1956 pour convalescence de 1 mois, pendant laquelle l'état restera stationnaire. On n'envisage pas de corticothérapie à poursuivre.

Au moment de sa sortie, *les tests biologiques* sont dans l'ensemble améliorés, mais la prothrombine est encore à 70 %, la vitesse de sédimentation à 20/50, le test de Hanger est + +, le Mac Lagan est à 15 I.P. et l'électrophorèse perturbée (albumine : 40 % ; alpha I : 6 % ; alpha II : 6 % ; bêta/globulines : 15 % ; gamma/globulines : 33 %). Le cholestérol total est à 4 g. 10 p. 0/00.

— Réhospitalisation le 11 Décembre 1956, à l'hôpital militaire Michel-Lévy : Etat général bien conservé, l'ictère a disparu. Le seul signe à l'examen est une hépatomégalie dure, non douloureuse, à 1 T.D. Rate non palpable.

— *Une ponction-biopsie* partiquée le 15 Décembre montre « une désorientation des travées hépatiques avec processus de sclérose jeune non systématisée. Aspect de cirrhose débutante ».

— *Les tests biologiques* montrent une aggravation des perturbations protidiques :

— Mac Lagan : 54 I.P. ; Floc. 1, Hanger + +, Hyper gamma-globulinémie à 35 % et une chute du cholestérol total à 1 g.

Sortie du Service le 29 Décembre 1956 avec une hépatomégalie persistante, ferme, mais non douloureuse, à 2 T.D.

— *En résumé,* il s'agit d'une hépatite, d'allure apparemment banale, qui a laissé comme séquelle une hépatomégalie dure. La ponction-biopsie pratiquée moins de trois mois après l'hépatite initiale montre un aspect de cirrhose débutante.

OBSERVATION N° 5

MOC... Georges, 32 ans, Légionnaire. Originaire d'Europe Centrale.

Antécédents. — Nombreux séjours coloniaux (Indochine, Madagascar). Ethylisme discret. Paludisme en Indochine (1947), au Val-de-Grâce (2 accès en 1957), à *Plasmodium vivax.*

— La maladie commence en Août 1946 en Indochine. Ictère d'allure virale soigné pendant 15 jours, puis rechute en 1949 avec subictère, asthénie, anorexie (pas de traitement), en 1952 en Indochine avec le même aspect clinique, et toujours non traitée. En Juin 1956, à Madagascar, poussée évolutive grave qui est suivie d'un ictère traînant, avec état général touché, mais le sujet n'est pas hospitalisé.

A la suite d'une nouvelle rechute fébrile, hospitalisation à Diégo-Suarez le 20 Février 1957. A l'examen, asthénie intense, anorexie rebelle, douleurs de l'hypochondre droit, fébricule à 38°5, ictère cutanéo-muqueux, hépatosplénomégalie, mais pas d'ascite ni de circulation collatérale abdominale. Le malade est alors à la Delta-Cortisone 40 mg./j. et aux antibiotiques. L'arrêt de la Delta-Cortisone entraîne une reprise évolutive après une amélioration passagère.

— Hospitalisation au Val-de-Grâce, à Paris, le 1er Juin 1957. A l'entrée, on note, en plus des signes d'examen décrits plus haut, une lame d'ascite et des œdèmes aux deux membres inférieurs.

Les tests biologiques, à cette date, sont les suivants :

— Mac Lagan : 58 U.V., Gros 1 cc., Hanger + +.

— Vitesse de sédimentation : 25/45. Protides totaux : 63 g./l. (Albumine : 35 gr. ; globuline : 28 g.)

Le traitement au Val-de-Grâce :

— Cortancyl : 40 mg., puis 30 mg./j. - Extraits hépatiques, Lobamine. Tétracyclines, Acétazolamide alternée avec diurétiques mercuriels. Ponctions d'ascite régulière.

Les *tests biologiques* pratiqués à la fin Juin donnent des résultats identiques aux précédents mais, en plus, une galactosurie provoquée de type hépatite cirrhogène (1° 15 g., 2° 19 g., 3° 5 g., 4° 0 g.)

La ponction biopsie montre à cette même date une « Sclérose des espaces portes avec inflammation, de type annulaire, assez avancée. Ballonnisation des cellules hépatiques, surtout à la périphérie des lobules. Quelques îlots inflammatoires dispersés. Charge glycogénique satisfaisante (après coloration au Carmin de Best). Très en faveur d'une cirrhose post-virale ».

La ponction d'ascite du 26 Juin 1957 ramène un liquide louche avec 10 g. d'albumine par litre, une réaction Rivalta +, nombreuses cellules à base de lymphocytes et de polynucléaires surtout. Culture stérile.

L'état du malade restera stationnaire jusqu'à son hospitalisation à l'hôpital militaire Michel-Lévy, en Novembre, mais les tests biologiques restent perturbés malgré la poursuite du traitement.

(A la fin Août 1957, taux de prothrombine à 38 %).

— Protides totaux : 56 g./l. (albumine, 21 g. ; globulines, 35 g.).

— Urobiline abondante.

(A la mi-Septembre, leucocytose à 12.000 G.B., avec 85 % de Pol. neutro).

— Mac Lagan à 45 U.V.

Passage à l'hôpital militaire Michel-Lévy au début Novembre 1957 :

L'état du malade est alors mauvais : ictère cutanéo-muqueux généralisé, hépato-splénomégalie à 2 T.D douloureuse. Ascite mobile. Urines foncées. Taches ecchymotiques sur le thorax. Circulation collatérale abdominale de type porto-cave et cave-cave. La rectoscopie montre des hémorroïdes importantes. Alternance de diarrhée et de constipation. Anorexie totale, amaigrissement de 14 kilogs depuis Février.

Tests biologiques :

— Prothrombine : 50 %.

— Electrophorèse : albumine : 46 % ; alpha I : 2,5 % ; alpha II : 2 % : pic bêta/gamma : 50 %.
— Urobiline abondante.
— Mac Lagan : 35 U.V. ; Hanger + ; Gros : 0,6 cc. - Vitesse de sédimentation : 15/35.

Le 13 Novembre 1957, apparition d'une épistaxis.

Le 25 Novembre, purpura généralisé.

Depuis le début du mois, le traitement est poursuivi sans interruption, à peu près identique à celui du Val-de-Grâce. La diurèse a été par moments considérable (4 à 5 l./j.).

Le 11 Décembre, apparition de douleurs sourdes, violentes de l'hypochondre droit. L'électrophorèse est identique à la précédente, le taux de prothrombine est à 35 %, il y a une anémie importante à 2.800.000 G.R., une leucopénie à 4.200 ; une hypoplaquettose à 50.000, quelques myélocytes et métamyélocytes.

Le 27 Décembre, une graphie pulmonaire objective une hépatomégalie importante qui refoule la base droite avec réaction parencymateuse sus-jacente et épanchement pleural.

Jusqu'en Mai 1958, l'état restera stationnaire, puis dans les premiers jours de Mai, décès dans un tableau de coma hépatique.

— *En résumé,* il s'agit d'un légionnaire de 32 ans, ayant présenté un ictère fébrile de type viral en 1946, avec rechutes multiples, espacées sur douze ans. Finalement, après constitution d'une hépato-splénomégalie et d'une ascite, mort par coma hépatique. La ponction-biopsie a montré, près d'un an avant le décès, des lésions de cirrhose inflammatoire.

OBSERVATION N° 6

PIZ... Maurice, 2e classe, 22 ans, cultivateur de l'Ardèche.

Antécédents éthyliques : à peu près nuls.

Présente, en Octobre 1959, une hépatite virale, confirmée biologiquement, avec ictère franc, cutanéo-muqueux. Asthénie très marquée, troubles digestifs à type de diarrhée. La convalescence est normale et ne laisse apparemment aucune séquelle, à la sortie du malade de l'hôpital Boudens d'Oran.

Le 17 Février 1960, il présente des vomissements alimentaires, un syndrome douloureux de l'hypochondre droit et une épistaxis. Asthénie intense, anorexie totale, insomnie. Syndrome subfébrile à 37°8. Hépatomégalie à 3 T.D, insensible, sans reflux hépato-jugulaire. Splénomégalie à 2 T.D.

— Hospitalisé à l'hôpital militaire Michel-Lévy dans le Service du Médecin-Colonel Charmot, le 19 Février.

Lest tests biologiques sont alors ceux d'une hépatite :

— Urines : urobiline abondante, présence de sels biliaires.
— Sidérémie : 250 gammas.
— Cholestérol sanguin total : 3 g. 30 par litre.
— B. S. P. : 80 % après 15 minutes, 20 % après 45 minutes.
— Transaminases : S.G.T.O. : 40 unités. — S.G.P.T. : 52 unités.
— Protides totaux : 90 g. par litre.
— Electrophorèse : albumine : 45 % ; alpha I : 4 % ; alpha II : 10 % ; bêta-globul. : 12 % ; gamma-globul. : 30 %.

La ponction-biopsie du 4 Mars 1960 montre : « Parenchyme bouleversé sous forme de petits îlots circulaires avec cellules augmentées de volume, à cytoplasme clair, quelquefois stéatosique. Ces îlots sont séparés par une fibrose

jeune, étendue, avec nombreux fibroblastes et lymphocytes ». Aspect de cirrhose jeune.

Le malade sort de l'hôpital le 2 Mai 1960 pour convalescence. Le traitement, essentiellement à base de Delta-Cortisone, a bien augmenté la diurèse, mais l'amélioration clinique est lente.

Sur le plan biologique, le bilan à la sortie est toujours perturbé :

— Sidérémie : 190 gammas.
— B. S. P. : 22 % après 45 minutes.
— Electrophorèse : albumine : 44 % ; alpha I : 6 % ; alpha II : 10 % ; bêta/globul. : 15 % ; gamma : 25 %.

Le 8 Juin 1960, après trois semaines de convalescence, réhospitalisation à Michel-Lévy : depuis plusieurs jours, le malade présente des épigastralgies, une anorexie totale, une faiblesse des membres inférieurs.

A l'examen, pas d'ictère, hépato-splénomégalie à 2 T.D.

Les tests biologiques sont nettement perturbés :

— B. S. P. : 60 % après 15 minutes, 25 % après 45 minutes.
— Transaminases : S.G.O.T. : 50 unités. — S.G.P.T. : 80 unités.
— Electrophorèse : albumine : 40 % ; gamma/globul. : 35 % :
— Prothrombine : 50 %.

La reprise du traitement cortisonique n'empêche pas une poussée évolutive avec transaminases à S.G.O.T. 50 et S.G.P.T. 120, un mois après.

La ponction-biopsie du 10 Août 1960 montre un aspect de cirrhose jeune inflammatoire, assez identique au précédent.

A cette même date : leucocytose sanguine à 11.000, avec prédominance lymphocytaire (55 %). Légère anémie à 3.600.000 G.R.

— *En résumé :* sujet de 22 ans ayant présenté un ictère à rechutes, d'origine virale certaine. L'hépatite initiale a entraîné dans les mois qui ont suivi l'apparition d'une hépato-splénomégalie, anascitique. Deux ponctions-biopsies successives montrent une cirrhose débutante.

OBSERVATION N° 7

SAU... Abdon, Capitaine des T.O.M., 43 ans en 1957.

Antécédents : Ethylisme discret. - Nombreux séjours O.M. (A.E.F., Indochine, Sénégal, Cameroun).

En 1952, épisode sub-fébrile avec ictère qui régresse spontanément au bout de quelques jours.

Depuis cette date, le sujet présente une asthénie anormale, des troubles du transit (alternance de diarrhée et de constipation), des douleurs de l'hypochondre droit, sourdes, surtout la nuit.

En Octobre 1956, *tests biologiques :*

— Mac Lagan : 85 U.V.
— Cholestérol : 3 g. 50.

Hospitalisation dans le Service du Médecin-Colonel Martin, à l'hôpital militaire Michel-Lévy, le 18 Janvier 1957, pour accentuation des troubles décrits plus haut, et amaigrissement de 6 kilogs depuis 4 mois.

A l'entrée, l'examen du sujet montre une hépatomégalie à 3 T.D, dure (1re découverte), un météorisme abdominal, mais pas d'ascite perceptible.

Examens biologiques :

— Mac Lagan I.P. 35, fioc. +, Hanger +, Gros 1,2 cc.
— Cholestérol total : 2 g. 50 par litre.
— Lacet + + +, prothrombine, 70 %.

Le 21 Janvier 1957, on entreprend un traitement, sans corticothérapie, à base d'extraits hépatiques, de vitamines B1, B 12.

Le 28 Janvier, nette amélioration clinique, régression partielle de l'hépatomégalie.

Les tests biologiques sont encore perturbés, on note, de plus, une leucopénie à 4.500 avec 50 % de lymphocytes.

Le 20 Février :

— Mac Lagan I.P. 45 ; floc. +.

— Galactosurie provoquée : 1° 0 g. ; 2° 44 g. ; 3° 5 g. ; 4° 0 g.

Sorti du Service le 4 Mars pour convalescence, le malade est revu le 6 Mai 1957 pour contrôle. Depuis Mars, avec le régime et le repos, amélioration clinique.

Mais au début de Juin, apparition de douleurs sourdes de l'hypochondre droit, l'hépatomégalie augmente à 3 T.D et l'amaigrissement se poursuit. Emission de sang entre les selles.

Examens biologiques :

— Cholestérol : T., 4 g. 20 par litre ; E., 2 g. 80.

— Mac Lagan : 86 I.P. ; floc. +.

Lymphocytose sang. : 55 %.

La reprise du traitement (sans corticothérapie) n'empêche pas une poursuite de l'amaigrissement. L'hépatomégalie est très douloureuse à la palpation.

Après quelques jours d'hôpital, mise en convalescence.

— *En résumé,* il s'agit d'un sujet de 43 ans qui, à la suite d'un ictère fébrile en 1952, a présenté pendant les mois et années qui ont suivi, des troubles de l'état général (amaigrissement surtout), des troubles fonctionnels, avec douleurs de l'hypochondre droit, des perturbations biologiques et surtout une hépatomégalie persistante à 2 T.D.

La ponction-biopsie et la laparoscopie n'ont pas été pratiquées, mais l'histoire clinique et biologique est très en faveur d'une évolution cirrhogène. Cette cirrhose, non éthylique, est très probablement d'origine virale.

N. B. — Il ne nous a pas été possible de suivre ce malade ultérieurement, mais nous savons qu'il a été hospitalisé au Val-de-Grâce, à Paris, au cours de l'année 1959, pour rechute ictérique avec insuffisance hépatique grave.

OBSERVATION N° 8

BOU... Tahar, 21 ans en 1960, Tirailleur algérien.

Pas d'éthylisme connu.

On note, en Mai 1957, un accident abdominal à type de subocclusion, avec ascite mais sans ictère. L'ascite, à l'aide de ponctions, a guéri en un mois.

A la fin de l'année, le sujet est hospitalisé à l'hôpital militaire de Belfort pour épisode fébrile avec asthénie, douleurs des deux hypochondres, droit et gauche. Au bout de 20 jours, régression de tous ces signes et sortie de l'hôpital.

Nouvelle hospitalisation à ce même hôpital le 8 Février 1960, pour syndrome occlusif avec ictère clinique et biologique, apyrétique, accompagné de douleurs sourdes des deux hypochondres. Depuis plusieurs mois, ce malade se plaignait d'une asthénie intense et d'un amaigrissement progressif.

Les tests biologiques du 8 Février sont :

— Bilirubine totale : 62 mg. p. 0/00.

— Lymphocytose sanguine : 50 %.

— Vitesse de sédimentation : 30/70.

— B. S. P. : 80 % après 5 minutes ; 45 % après 30 minutes.

— Protides totaux : 75 g. par litre (albumine, 40 g. ; glob., 35 g.).

— Urines : abondance de sels, de pigments biliaires et d'urobiline.

Intervention chirurgicale le 9 Février (Hôpital militaire de Belfort) :

« Pas d'obstacle intestinal, mais foie dur, petit, et surtout irrégulier et clouté. Rate très hypertrophiée. Liquide d'ascite abondant. Le diagnostic de cirrhose se précise. »

Suites opératoires difficiles.

Le malade est dirigé sur l'hôpital militaire de Dijon, où il présente, le 19 Février 1960, une rechute franche d'ictère avec asthénie intense, ascite en progression. Les tests biologiques sont très perturbés avec surtout une vitesse de sédimentation à 40/65, une leucopénie à 4.000 avec lymphocytose à 50 %.

Traitement :

Corticothérapie avec extraits hépatiques et auréomycine. (Delta-Cortisone, 50 mg. par jour).

Plusieurs crises subocclusives se répètent les jours suivants, cédant à chaque fois à la Prostigmine et se terminant par une débâcle urinaire. Début de circulation collatérale abdominale. Epistaxis rebelle. L'ascite augmente de volume (liquide trouble à prédominance lymphocytaire), ainsi que les œdèmes, malgré les diurétiques mercuriels et la Chlorothiazide.

Le 26 Avril, le malade est dirigé sur l'hôpital militaire Michel-Lévy (Service du Médecin-Colonel CHARMOT).

A l'entrée, on note un subictère conjonctival, des troubles trophiques des phanères et de la peau, et un épanchement pleural à droite, en plus des signes décrits plus haut. La ponction d'ascite ramène une litre de liquide avec 20 g. d'albumine par litre.

On entreprend un traitement à base de Delta-Cortisone.

Le 2 Juillet, apparition d'un syndrome douloureux de l'hypochondre droit, avec abattement. Pas de température. A l'examen, abdomen souple.

Le 3 Juillet, ictère franc, hépatomégalie discrète. Les douleurs régressent. La mise à l'hydrofluométhiazide (Léodrine) entraîne une amélioration très nette de la diurèse et la régression de l'ascite et des œdèmes en quelques jours.

Les Transaminases du 8 juillet sont : S.G.O.T. : 140 u. ; S.G.P.T. : 300 u.

Le malade sortira peu après du Service très amélioré, l'ascite ayant presque complètement disparu.

— *En résumé,* Nord-Africain de 21 ans, dont l'histoire clinique commence par un syndrome occlusif avec ictère, l'intervention montrant une foie clouté. Répétition des accidents occlusifs.

Constitution d'une ascite. Sur celle-ci, efficacité médiocre de la Delta-Cortisone ; par contre, assèchement presque total par l'hydrofluométhiazide.

L'épisode ictérique a été, ici, révélateur d'une cirrhose non alcoolique d'origine non étiquetée, mais il est permis d'envisager le rôle possible d'hépatites anictériques virales antérieures ayant conduit à cet aspect de foie clouté.

OBSERVATION N° 9

(Communiquée par M. le Professeur BLANC)

Mme BON... Joséphine, 55 ans en 1959, d'origine italienne.

Antécédents : Ethylisme négligeable. - Episode infectieux en Mai 1958 avec fébricule, asthénie, œdème des deux membres inférieurs, anorexie.

En Octobre 1958, après une période de plusieurs mois marquée par une asthénie anormale et un amaigrissement de plusieurs kilogs, apparition d'un ictère franc, jaune citrin, avec vomissements, urines foncées, Température à 38°. Métrorrhagies.

La malade entre dans le Service du Pr Blanc le 13 Décembre 1958. A l'entrée, anorexie totale, diurèse bonne, mais urines foncées. L'ictère cutanéo-muqueux persiste, mais les selles sont normales. Au bout de quelques jours, l'ictère clinique disparaît.

L'examen montre un abdomen dilaté mais souple et indolore, avec ébauche de circulation collatérale. Hépatomégalie à 4 T.D, indolore et sans reflux hépato-jugulaire.

Examens biologiques :

— Anémie à 2.700.000 G.R., leucopénie à 3.400 G.B.
— Les urines ne montrent pas de rétention biliaire.
— Mac Lagan 50 U.V.
— Vitesse de sédimentation : 35/50.
— Protides totaux : 82 g./l. (albumine, 40 g. ; globul. 42 g.).

Traitement :

— Auréomycine : 750 mg./j.
— Hydrocortancyl : 15 mg./j.
— Pénicilline : 1 M/j.
— Vitamines C, K, PP, B12, Glutamag Trivit B.
— Extraits hépatiques intraveineux.

L'hépatomégalie régresse lentement.

Le 15 Janvier 1959, les examens biologiques sont encore perturbés :

— Vitesse de sédimentation : 64/90.
— Mac Lagan : 25 U.V., Hanger +.

La malade sort du Service bien améliorée, avec une hépatomégalie résiduelle discrète, et le traitement est arrêté.

En Juillet 1959, reprise de l'asthénie, de l'anorexie, des vomissements.

En Août, rechute ictérique banale avec urines foncées, troubles du transit (diarrhée et constipation), fébricule à 38°. Amaigrissement de 1 kg. depuis 15 jours.

Nouvelle hospitalisation le 28 Septembre dans le Service du Pr Blanc : *à l'examen :* ictère cutanéo-muqueux, hépatomégalie à 4 T.D et dure, rate non palpable et pas d'ascite perceptible.

Tests biologiques :

— Vitesse de sédimentation : 75/110.
— Pigments biliaires abondants dans les urines.
— Bilirubine sanguine directe : 95 mg./l.
— Hanger + +.
— Anémie à 3 M. avec macrocytose et microcytose. — Hb. 66 %.
— Leucocytose à 13.000 avec méta-myélocytes.

Reprise de l'hydrocortancyl à 10 mg. par jour avec le traitement déjà décrit.

Le 15 Octobre 1959, augmentation de volume de l'abdomen. Ascite certaine. On porte l'hydrocortancyl à 30 mg./j.

— *Une Laparoscopie* pratiquée par le Pr Ag. Sarles, ce même mois d'Octobre, montre « un foie très remanié, irrégulier sur ses deux lobes, dur à la palpation. Gros nodules hypertrophiques. Aspect typique de cirrhose méta-ictérique. Vésicule biliaire petite et blanchâtre, typique des hépatites. En conclusion, cirrhose post-hépatitique typique encore à sa phase de constitution ».

Les tests biologiques de la fin Octobre montrent :

— Prothrombine : 40 %.
— Transaminases : S.G.O.T. : 75 U. ; S.G.P.T. : 55 U.
— Anémie à 2.500.000.
— Electrophorèse : albumine : 35 % ; alpha I : 1,4 % ; alpha II : 2,3 % ; bêta/globul. : 14 % ; gamma/globul. : 45 %.

L'état reste stationnaire jusqu'en Décembre 1959.

On ne baisse les doses d'hydrocortancyl qu'au début Décembre à 25, puis 20 mg. par jour.

La malade sort du Service pour les fêtes de fin d'année, avec des tests biologiques identiques aux précédents.

— *En résumé,* il s'agit d'une femme de 55 ans qui a présenté un épisode infectieux imprécis en Mai 1958, puis un ictère fébrile en Octobre 1958. Constitution progressive d'une hépatomégalie et d'une ascite discrète. Cirrhose de type post-nécrotique confirmée par la Laparoscopie du 15 Octobre 1959. Amélioration des signes généraux et de l'hépatomégalie par la Delta-Cortisone.

OBSERVATION N° 10

LEN... Jean, 29 ans en 1958. Originaire de Pondichéry. Séjours prolongés en Indochine et A. F. N.

Imprégnation éthylique discrète (1 litre de vin par jour et un peu de bière).

En Juin 1957, à Tlemcen, syndrome fébrile d'origine indéterminée avec vitesse de sédimentation à 137/150, apparition d'une hépatomégalie à 2 T.D. Guérison avec l'aide de la Delta-Cortisone.

En Septembre 1957, nouvelle hospitalisation à Tlemcen à la suite de l'apparition d'une asthénie brutale avec température, amaigrissement et subictère. Douleurs de l'hypochondre droit et hépatomégalie à 4 T.D.

Là encore, amélioration rapide par la Delta-Cortisone et la pénicilline, avec lipotropes.

Les tests biologiques objectivent :

— Protides totaux : 88 g. (albumine, 38 g. ; globuline : 50 g.).
— Cholestérol : T. : 6 g./l. ; E. : 3 g./l.
— Anémie à 3.500.000.
— Leucopénie à 4.600.

— *La ponction-biopsie* du 17 Octobre 1957 montre une cirrhose du foie débutante (stéatose assez nette, mais sclérose jeune périlobulaire, avec de nombreux infiltrats inflammatoires).

Le malade est rapatrié sur l'hôpital militaire Michel-Lévy où il entre le 16 Février 1958. A l'entrée, état général médiocre, avec asthénie et anorexie. Température 38°.

— *A l'examen :* subictère conjonctival, hépatomégalie douloureuse à 2 T.D, urines foncées mais selles non décolorées.

Les tests biologiques sont alors peu perturbés.

Le malade est dirigé sur l'hôpital Montolivet de Marseille, où il reste jusqu'au 29 avril 1958. L'amaigrissement se poursuit, l'anorexie est rebelle. A la suite d'une rechute d'ictère, nouvelle hospitalisation à l'hôpital Michel-Lévy le 29 Avril.

A cette date, l'ictère est franc. Il a été précédé d'une phase fébrile avec céphalées, douleurs erratiques des membres et d'une asthénie. Il s'accompagne de prurit et d'une émission épisodique de sang rouge entre les selles.

Traitement :

— Régime hypolipidique et hypoprotidique, sans sel.
— Delta-Cortisone : 40 mg./j.
— Extraits hépatiques intraveineux.
— Perfusions sérum glucosé avec auréomycine 100 mg./j.

L'état général s'améliore, l'ictère régresse, l'hépatomégalie diminue à 1 T.D, pas de signes d'hypertension portale. Mais la vitesse de sédimentation reste à 60/75,

Les tests biologiques à la mi-Mai 1958 sont perturbés surtout pour :

— Hanger : + + +
— Anémie : 3.000.000 (Hb. 60 %).
— Taux de prothrombine : 45 %.
— Urines : sels et pigments biliaires abondants.

A la mi-Juin :

— Electrophorèse : alb. : 40 % et gamma/globul. : 30 %.

Avec le même traitement, l'état restera stationnaire pendant les mois d'Août et Juillet.

En Septembre 1958, rechute d'ictère avec oligurie, prurit, épistaxis abondante, décoloration des selles, asthénie, amaigrissement persistant.

A l'examen, hépatomégalie indolore à 2 T.D, splénomégalie à 3 T.D et matité des flancs.

Les examens biologiques ressemblent aux précédents avec, en plus, abondance d'urobiline.

La poussée évolutive régresse en quelques jours avec le traitement.

A la mi-octobre 1958, on observe une anémie discrète mais très lymphocytaire à 55 %, une électrophorèse identique à la précédente. Le lipidogramme est perturbé : alpha I lipoprotéine : 8 % ; bêta/liproprotéines : 62 % ; gamma/lipoprotéines : 30 %.

Le malade sort du Service le 24 Février 1959.

— *En résumé,* Pondichérien de 29 ans, avec imprégnation éthylique discrète, qui a présenté un ictère viral à Tlemcen en Juin 1957, suivi de nombreuses rechutes, étalées sur un an et demi, avec apparition progressive d'une hépatomégalie assez dure, d'une splénomégalie et d'une petite ascite. La cirrhose est vraisemblable, probablement mixte, à la fois éthylique (ne serait-ce qu'en raison de la stéatose) et virale.

OBSERVATION N° 11

PAP... Jean, 40 ans en 1958. Français d'origine Grecque. Sous-off. 16 ans de service.

— *Antécédents :* Ethylisme modéré (3 litres de bière par jour). Nombreuses campagnes (Indochine et A.F.N.).

En Avril 1958, apparition d'un ictère en A.F.N., sans phase pré-ictérique nette. Notion d'épidémie. Ictère complet, clinique et biologique, avec troubles digestifs importants (diarrhée) et amaigrissement.

Tests biologiques :

— Vitesse de sédimentation : 90/105.
— Hanger + + +
— Mac Lagan : 29 U.V.

Traitement :

— Banal, sans corticoïdes, qui fait régresser l'ictère en quelques jours. Mais l'asthénie persistera encore plusieurs semaines.

En Novembre 1958, hospitalisation à l'hôpital Militaire de Bône, pour ascite de développement rapide (1 semaine), asthénie intense, anorexie, oligurie 500 cc.

A l'examen :

— Hépatomégalie : 2 T.D (1re découverte). Sub-ictère.
— Œdèmes discrets des deux membres inférieurs.
— Pas de signes cliniques d'imprégnation éthylique.

Tests biologiques :

— Hanger + + +
— Mac Lagan : 30 U.V.
— V. S. 80/100. — Prothrombine : 60 %.
— G. R. : 3.500.000. — G.B. : 5.000.
— Hypoplaquettose à 75.000.

Traitement :

— Cortancyl : 30 mg. par jour. Pénicilline et V. B. 12.
— Régime hyperprotidique. Extraits hépatiques.
— Ponctions d'ascite intermittentes.

A la fin du mois de Novembre, l'état général est bien amélioré, plus d'anorexie. La diurèse a augmenté, l'ascite a bien regressé.

Sur le plan biologique :

— V. S. : 60/90.
— Protides totaux : 70 g./l. (albumine : 37 ; globul. : 33).

Dirigé sur l'hôpital militaire Des Genettes, à Lyon, à la fin du mois de Novembre.

A l'entrée, asthénie et anorexie marquées.

L'examen montre une fonte musculaire, un sub-ictère, une ascite moyenne, une hépatomégalie à 3 T. D, dure, une rate palpable.

Examens :

— V. S. : 40/80.
— Protidémie : 75 g./l. (albumine : 45 ; globul. : 30).

Traitement :

— Cortancyl : 20 mg., puis 15 mg.
— Régime hyperprotidique et déchloruré.
— Terramycine.

L'ascite régresse partiellement, la diurèse s'améliore (2,5).

L'état général est meilleur, les œdèmes disparaissent en quelques jours.

A la mi-Décembre, *les tests biologiques* sont :

— Prothrombine : 70 %.
— G.R. : 3.200.000. — G.B. : 11.000 avec éosinophilie à 20 %.
— V. S. : 40/60.
— Mac Lagan : 37 U.V.
— B.S.P. : 32 % après 15 minutes ; 18 % après 45 minutes.

A la mi-Janvier, à la sortie de l'hôpital, on arrête le Cortancyl et on pratique une *ponction-biopsie* qui montre :

« Architecture lobulaire conservée partiellement. - Parenchyme hépatique d'aspect normal mais infiltrats inflammatoires des espaces de Kiernan. - Pas de sclérose. »

Le sujet est revu au début Février 1959, en bon état général.

La diurèse est normale, il n'y a pas d'ascite, mais il y a un sub-ictère, une asthénie très marquée, une circulation collatérale abdominale. L'hépato-splénomégalie persiste, identique.

Sortie de l'hôpital le 24 Février avec des tests encore perturbés, en particulier :

— V. S. : 25/55.
— B.S.P. : 72 % après 15 minutes ; 30 % après 45 minutes.
— Rouge colloïdal Test de Ducci +.
— Prothrombine : 60 %.

Le malade suivra un traitement à domicile avec régime désodé, lipotropes et vitaminothérapie.

Le 14 Avril 1959, réhospitalisation à l'hôpital militaire Michel-Lévy de Marseille, pour contrôle.

L'état général est bon, mais le sujet est très amaigri. Les tests biologiques sont alors peu perturbés. On poursuit le traitement avec régime hyper-protidique, hyper-glucidique et hypo-lipidique. Extraits hépatiques intraveineux. Vitamines et Lobamine.

La ponction-biopsie du 19 Mai montre un début de cirrhose.

(« Sclérose péri-portale accentuée, modifiant la structure lobulaire. Quelques néo-canalicules biliaires, parenchyme peu altéré (ballonnisation cellulaire avec surcharge glycogénique normale). Pas de rétention biliaire »).

Sort du Service pour convalescence.

Revu le 15 Juin 1959, relativement amélioré sur tous les plans. Bon état général, reprise de poids, disparition de l'ascite et des œdèmes, mais hépatomégalie à 2 T.D.

Tests biologiques perturbés :

— Electrophorèse :

— albumine 45 % ; alpha 15 % ; bêta 15 % ; gamma 25 %.

Le malade sort de l'hôpital le 18 Juin, pour convalescence.

— *En résumé,* sous-officier de 40 ans, dont les habitudes éthyliques sont très discrètes, qui a présenté un ictère viral en A.F.N. en Avril 1958. Rechute avec apparition d'une hépato-splénomégalie et d'une ascite transitoire.

Evolution vers un début de cirrhose prouvée par 2 ponctions-biopsies successives. Stabilisation après traitement par la Delta-Cortisone.

OBSERVATION N° 12

CAN... Robert, 2e classe, 26 ans en 1959.

Antécédents : Habitudes éthyliques très discrètes. Séjours Outre-Mer (le dernier remonte à 1954, en Tunisie).

En Octobre 1954, deux mois après son retour de Tunisie, apparition d'une hépatite virale confirmée cliniquement et biologiquement. La convalescence se fait mal et des rechutes ictériques surviennent, s'étalant sur 5 mois, avec hépato-splénomégalie progressive, douleurs sourdes de l'hypochondre gauche et troubles digestifs à type de diarrhée, à chaque poussée. Il n'y a pas eu de corticothérapie.

L'affection se stabilise par la suite mais l'hépato-splénomégalie persiste.

En Janvier 1959, hospitalisation à l'hôpital militaire Michel-Lévy pour hémorragies intestinales répétées et importantes. En même temps, apparition de grosses hémorroïdes.

Le Pr de Vernejoul pratique une *anastomose Porto-Cave.*

Le malade quitte l'hôpital à la fin Mars pour convalescence.

Au cours de celle-ci, l'asthénie sera importante, l'amaigrissement se poursuivra et il apparaîtra un syndrome dyspeptique digestif avec nausées et céphalées au réveil, ballonnements et somnolence post-prandiaux.

Poussées successives ictériques avec œdèmes des deux membres inférieurs, et pertes de mémoire passagères.

— Nouvelle hospitalisation à l'hôpital militaire Michel-Lévy le 5 Octobre, à l'occasion d'une nouvelle poussée.

A l'entrée, état général mauvais. Asthénie, constipation, syndrome dyspeptique identique au précédent. Pertes de mémoire.

L'examen montre un sujet amaigri, anorexique, sub-ictérique avec œdème

des membres inférieurs, une splénomégalie lisse et douloureuse, à 2 T.D. Hépatomégalie à 2 T.D, douloureuse. Tremblement au moment des crises d'amnésie passagère.

Tests biologiques :

— Bilirubine sanguine totale : 45 mg./l.
— V. S. : 45/75. — Hanger + +.
— Sels biliaires + + dans les urines.
— Protides totaux : 71 g./l.
— Electrophorèse :
— albumine, 45 % ; alpha, 10 % ; bêta, 8,5 % ; gamma, 40 %.
— G.R. : 3.500.000. — G.B. : 5.200. — Plaquettes : 70.000.
— B.S.P. très perturbée.

Traitement :

— Perfusions sérum glucosé avec foie lyophilisé 250 mg., Auréomycine 1 g., vitamines et Glutamag So.
— Régime hypoprotidique sans sel.

Le malade sort le 6 Novembre, bien amélioré, mais avec troubles digestifs persistants.

— Le 8 Janvier 1960, nouvelle hospitalisation : la résonance psychique s'est accrue (anxiété et hypochondrie). Le tracé électro-encéphalographique montre une souffrance cérébrale diffuse, typique et d'encéphalopathie métabolique.

Le tableau clinique peut se résumer ainsi :

— Encéphalopathie Porto-Cave avec accentuation des troubles après les repas.
— Signes d'insuffisance hépatique cliniques et biologiques.
— La cirrhose semble stabilisée.

Tests biologiques :

— Hanger + + +.
— Urines : sels et pigments + ; urobiline + + +.
— B.S.P. : 80 % après 15 minutes, 45 % après 45 minutes.
— Electrophorèse : albumine : 44 % ; globuline : 35 %.
— Transaminases : S.G.O.T. : 50 U. — S.G.P.T. : 50 U.

Nota. — Le dosage de l'ammoniémie est malheureusement impossible.

Traitement :

Il reste le même mais on y adjoint de la Néomycine et des extraits hépatiques.

— *En résumé,* sujet de 26 ans qui a présenté un ictère cirrhogène évoluant pratiquement d'un seul tenant. Hémorragies digestives survenant 10 mois après l'ictère initial, et nécessitant une anastomose Porto-Cave. Actuellement, si les hémorragies ne se sont pas répétées, il y a, par contre, une cirrhose anascitique mal tolérée et une encéphalopathie Porto-Cave typique.

OBSERVATION N° 13

TOD... Gletoudji, 25 ans, soldat de 1re classe, originaire du Dahomey.

Antécédents : Ethylisme négligeable. - Séjours en A.F.N. de 1956 à 1958 et au Dahomey ensuite.

En Janvier 1959, hospitalisé à Cotonou pour épisode infectieux bâtard, avec troubles digestifs, prurit, arthralgie et fébricule discret.

Sort très amélioré de l'hôpital le 2 Février (il n'a pas eu de corticothérapie).

A la fin Juin 1959, épisode infectieux identique, mais suivi d'ictère : hospitalisation à Fréjus jusqu'au 5 Août 1959. Il en sort guéri sur le plan clinique, sans avoir eu de corticothérapie.

Nouveau séjour à l'hôpital de Fréjus à partir du 25 Septembre pour rechute d'ictère, confirmée cliniquement et biologiquement. Découverte d'une splénomégalie à 2 T.D, dure, un peu douloureuse à la palpation.

Le 1er Octobre, *les tests biologiques* sont :

— Hanger + +. — Mac Lagan (I.P. 10, Floc. 0).
— G.R. : 3.500.000 — G.B. : 5.500 avec 15 % éosino.
— Urines : sels et pigments biliaires + +.

Avec un *traitement* à base de Delta-Cortisone 30 mg./j., de Terramycine, de vitamines et lipotropes, les épreuves biologiques s'améliorent, mais à l'électrophorèse : alb. 42 % ; globul. 35 %.

Le tableau clinique s'est bien amélioré.

— Hospitalisation à l'hôpital militaire Michel-Lévy le 14 Décembre 1959 pour ictère traînant.

A l'entrée, sujet en bon état général, non amaigri, apyrétique, mais anorexique. Se plaint de dyspepsie hypersthénique, avec brûlures dans la région épigastrique, pesanteur de l'hypochondre droit.

A l'examen : abdomen souple, sans ascite. Subictère cutanéo-muqueux, hépatomégalie de 2 T.D, ferme et indolore, splénomégalie discrète.

Tests biologiques :

— Hanger + + +
— Gros : 0,7 cc.
— Mac Lagan : I.P. 15 ; Floc. 0.
— Vitesse de sédimentation : 35/60.
— Transaminases : S.G.O.T., 450 U. ; S.G.P.T., 550 U.

Ponction-biopsie du 12 Décembre :

« Tissu hépatique très modifié avec lésions cellulaires variées à type de ballonnisation et atypiques nucléaires, thrombi-biliaires et rétention pigmentaire intra-cellulaire. Sclérose péri-portale très marquée avec travées de collagène. Les lobules ont leur architecture remaniée. »

Fiche réticulo-endothéliale du 29 Décembre 1959 :

— Fort pourcentage de gamma-euglobulines (160° opt.).

Traitement :

— Delta-Cortisone : 60 mg. (ramenée à 30 mg. au bout d'une semaine).
— Terramycine, puis Péni-Strepto.
— Extraits hépatiques, Acétostérandryl.

Les tests biologiques du 5 Janvier 1960 sont améliorés.
(en particulier la fiche réticulo-endothéliale).
Et sur le plan clinique, l'ictère et la splénomégalie disparaissent.

L'état du malade sera stationnaire dans les semaines et mois qui suivront. La Delta-Cortisone est à 25 mg. en Janvier et 20 mg. en Février. On l'arrête en Mars.

Ponction-biopsie du 3 Mars 1960 :

— montre un « tissu scléreux très abondant, jeune, avec de nombreux fibrocytes. Les lésions cellulaires sont moins accentuées qu'auparavant. La rétention pigmentaire est un peu diminuée. Les infiltrats inflammatoires restent abondants, avec hypertrophie kupffférienne, lymphoplasmocytes et polynucléaires. Coupe en faveur d'une hépatite inflammatoire cirrhogène. »

Tests biologiques du 2 Février 1960 :

— Transaminases S.G.O.T., 45 ; S.G.P.T., 100.

— Electrophorèse : albumine, 39 % et globul./alpha, 30 %.

Mais, le 22 Février, au cours d'une rechute clinique discrète, les transaminases sont à S.G.O.T. 300 U. et S.G.P.T. 420 U. ; alors que la V. S. est normale, et il y a une leucopénie à 5.000 avec lymphocytose à 55 %.

A la mi-Mars, le malade est bien amélioré et le traitement se réduit à Bourget et cholérétiques.

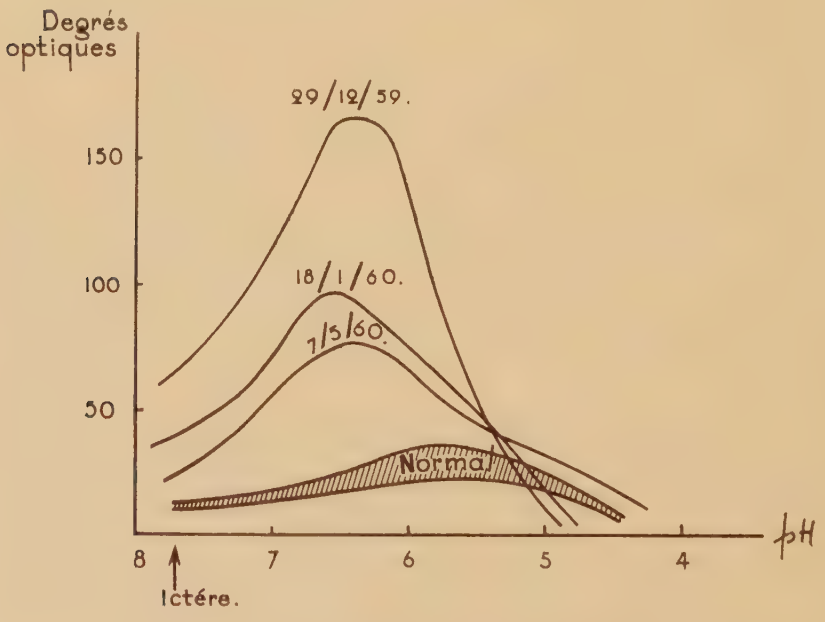
A la date du 5 Avril 1960, les examens biologiques sont sub-normaux (sauf la V. S. à 40/50.

Le malade restera encore quelques semaines dans le Service et en sortira avec une hépatomégalie résiduelle à 2 T.D, dure et indolore.

La fiche réticulo-endothéliale montre alors la persistance d'euglobulines lentes à un taux élevé (75° opt.).

— *En résumé,* Africain noir de 25 ans, qui a présenté trois épisodes ictériques en un an avec apparition d'une hépatosplénomégalie modérée et anascitique. La ponction-biopsie a confirmé l'apparition d'une hépatite sclérogène.

L'amélioration clinique et biologique, plus qu'histologique, par la Delta-Cortisone et les antibiotiques est sensible.



N. B. — FICHE RETICULO-ENDOTHELIALE

Résultats fournis par l'analyse de ces observations

Nous évoquerons successivement :

— *Les données étiologiques.*
— *Les données cliniques.*
— *Les données biologiques.*
— *Les données thérapeutiques.*

LES DONNEES ETIOLOGIQUES

Elles sont basées essentiellement sur *l'âge* et *le sexe.*

Le recrutement de nos malades nous a donné des sujets jeunes pour la plupart (8 d'entre eux, hospitalisés à l'Hôpital Michel-Lévy, ont moins de 35 ans).

Mais il est intéressant de noter que nos deux malades d'âge assez avancé sont des femmes (Observations N^{os} 9 et 3) et que dans l'Observation N° 8, le sujet, malgré son jeune âge, présente un foie clouté et atrophique.

Les tares hépatiques antérieures, si elles ne sont pas évidentes, interviennent très certainement au même titre que l'âge et le sexe. On peut retenir des habitudes éthyliques discrètes, mais sans signes cliniques d'intoxication chronique, chez quatre de nos malades (Observation N^{os} 2, 5, 10 et 11). Et chez ces sujets, l'aspect laparoscopique et histologique du foie était celui d'une cirrhose post-nécrotique et non d'une cirrhose éthylique.

On peut également retenir une hépato-splénomégalie découverte à l'âge de 25 ans (Observation N° 1).

L'étiologie virale de cette hépatosplénomégalie est fort possible, car le sujet a présenté un ictère à l'âge de 7 ans. Par ailleurs, on peut éliminer chez lui le facteur éthylique, qui est négligeable. Enfin, pour l'Observation N° 8, où l'on découvre un foie clouté, avec gros signes d'hypertension portale, à l'âge de 21 ans, chez un sujet musulman non éthylique, il semble logique d'invoquer une hépatite anictérique, qui serait survenue trois ans auparavant, à l'occasion d'un syndrome infectieux.

Chez les autres malades, aucune tare hépatique apparente ne peut être retenue.

LES DONNEES CLINIQUES

1° L'hépatite virale antérieure :

Il ne semble pas que l'évolution cirrhogène soit en rapport avec l'intensité des signes cliniques de la période de début. On sait d'ailleurs que des hépatites virales anictériques peuvent donner une évolution cirrhogène. Car, dans sept de nos observations, l'hépatite, ictérigène, a été d'allure bénigne, et dans quatre cas, son caractère anictérique initial est probable.

Retenons cependant que, dans deux cas, l'évolution rapide du processus cirrhotique (Observations N^{os} 2 et 13), a coïncidé avec un ictère assez traînant, et que les signes d'hypertension portale sont apparus moins de trois mois après l'hépatite (hypertension portale prouvée par la laparoscopie dans l'Observation N° 2 et par les hémorragies digestives et l'hépato-splénomégalie dans l'Observation N° 12).

2° Signes de début évocateurs d'un processus cirrogène

a) *Le délai d'apparition :*

Dans la majorité des cas que nous avons observés, la cirrhose est apparue au terme d'ictères à rechutes successives (9 cas sur 13) mais, dans l'Observation N° 2, l'évolution s'est faite d'un seul tenant vers une cirrhose de type Mossé-Marchand-Mallory et dans l'Observation N° 7, cette même évolution a demandé cinq ans environ.

b) *Signes évocateurs proprement dits :*

Nous retrouvons, chez la plupart de nos sujets, un ensemble de signes cliniques communs, au moment de l'hépatite ou à son décours, signes auxquels il est permis d'attribuer une valeur cirrhogène par leur fréquence ou leur intensité. Il s'agit, semble-t-il, des rechutes (le plus souvent ictériques) de l'hépatite, de l'apparition d'une hypertension portale, de la splénomégalie, de l'hépatomégalie, de l'ascite et de douleurs de l'hypochondre droit.

— *Les rechutes d'ictère* ont été souvent retrouvées (dans neuf cas). On peut en rapprocher l'ictère chronique évolutif à rechutes très rapprochées que l'on retrouve dans l'Observation N° 2, et qui a abouti à une cirrhose de type Mossé-Marchand-Mallory. Maintenant, il a été fréquemment observé des rechutes suivies de guérison, du moins apparente, ou de stabilisation clini-

que du processus cirrhogène. Ces rechutes prennent une valeur toute particulière si elles coïncident avec l'apparition d'une hépato-splénomégalie (Observations N^{os} 6, 11, 13) ou d'une hépatomégalie isolée (N° 9), ou encore avec l'accentuation d'une hépato-splénomégalie déjà constituée (N^{os} 1, 5, 10, 12).

Notons qu'un fébricule accompagnant ces rechutes n'a pas été souvent retrouvé (N^{os} 5, 6, 9, 10).

— La *splénomégalie :* Si elle n'est pas absolument spécifique d'une évolution cirrhogène, elle doit cependant faire suspecter celle-ci, surtout si elle apparaît dans les semaines ou mois qui suivent l'hépatite, et si elle est dure. Nous l'avons retrouvée dans plusieurs cas, au moins 8. Dans les observations N^{os} 2 et 12, elle a été, quelques semaines seulement après l'hépatite, le premier signe d'un cortège de manifestations cirrhotiques d'évolution rapide. Bien qu'il n'ait pas été pratiqué de spléno-portographie, il semble qu'au début tout au moins, ces splénomégalies ne relèvent pas d'une hypertension portale.

— *L'hépatomégalie* et les *douleurs de l'hypochondre droit :* La première est particulièrement évocatrice, ces cirrhoses sont, en effet, souvent hypertrophiques. Retrouvée dans 11 observations, elle est d'importance variable, mais en général assez dure. Deux fois (Observations N^{os} 7 et 10), elle s'accentue au cours des poussées évolutives, et cette induration suggère au clinicien l'existence d'un processus de sclérose.

La coexistence de douleurs de l'hypochondre droit, dont nous avons déjà signalé l'importance pronostique, a été retrouvée six fois, plus marquée au moment des rechutes. Ce sont des douleurs sourdes, la nuit de préférence ou en décubitus dorsal. L'atrophie hépatique des Observations N^{os} 2 et 8 constitue un cas particulier dont nous avons déjà parlé (dans le premier cas, il s'agit d'une cirrhose atrophique du type Mossé-Marchand, et dans le deuxième, d'une cirrhose cloutée dont l'origine éthylique peut être rejetée).

— L'*hypertension portale,* dans la mesure où il est permis d'apprécier son importance, est évidemment hautement significative d'un processus cirrhogène. Son existence, sur le plan clinique, peut être affirmée si on trouve associées, par exemple, une splénomégalie, des hémorragies digestives, une ascite persistante, des varices œsophagiennes confirmées par œsophage baryté, une circulation collatérale et des hémorroïdes persistantes. Il est rare de trouver réunis tous ces signes chez un seul malade ; par contre, nous avons souvent retrouvé, associés, deux ou trois d'entre eux (dans l'Observation N° 1 : varices œsophagiennes et spénomégalie ; dans le N° 2 : circulation collatérale + + à la laparoscopie et splénomégalie ; pour le N° 5 : circulation collatérale abdominale + +, hémorroïdes importantes et splénomégalie, etc....) Il Il serait évidemment intéressant de mesurer directement cette hypertension portale à l'aiguille, par voie transcutanée par exem-

ple, et de pratiquer aussi une splénoportographie, mais cette méthode n'est peut-être pas inoffensive.

— *L'ascite :* Son apparition est également assez évocatrice et dans huit de nos Observations, elle était présente, d'importance variable. Peut être cette fréquence, assez grande, n'est-elle encore que relative, car le diagnostic clinique d'ascite suppose déjà un épanchement assez abondant : ainsi pour l'Observation N° 8, seule la laparotomie a pu mettre en évidence un épanchement ascitique. L'ascite a pu, dans certains cas, présenter des poussées évolutives qui ont régressé spontanément ou à l'aide de la corticothérapie.

LES DONNEES EVOLUTIVES

1° Evolution fatale

Nous avons pu l'observer dans trois cas (Observations N°s 2, 5 et 3). L'Observation N° 2 présente à ce sujet un certain intérêt : le sujet est mort dans un état de coma hépatique, assez banal, mais avec insuffisance rénale fonctionnelle subaiguë (telle que l'a décrite récemment Papper, nous l'avons vu). Nous avons retrouvé l'hyperazotémie à 1 g. et, sur le plan clinique, la diminution de la force musculaire, l'oligurie, l'hypotension artérielle, la tendance au saignement, l'évolution mortelle en quelques jours. Par ailleurs, il faut noter l'importance de la cholostase, qui devint intense peu avant la mort, avec reflet verdâtre des téguments. L'examen du prélèvement post-mortem objectiva une image de cirrhose avec très nombreux thrombi biliaires, et au niveau du rein, aucune lésion organique. Mais la laparotomie faite 25 jours avant l'exitus montra un fond de sclérose claire sur laquelle se détachaient des nodules présentant une surcharge biliaire ; la cholostase fut donc d'apparition tardive. Les troubles biologiques sont tout à fait différents de ceux de l'hépatite virale cholostatique pure, puisque les signes inflammatoires étaient très importants et que le cholestérol et les phosphatases étaient normaux.

(Toutefois, ces examens n'ont pas été renouvelés à la période terminale). On sait d'ailleurs que les formes cholostatiques de l'hépatite évoluent habituellement vers la guérison.

Dans le cas particulier, il faut considérer la cholostase comme un phénomène tardif, non responsable de l'évolution cirrhogène (d'ailleurs, ces faits ont été retrouvés par MM. Caroli, Paraf et Etève qui en ont conclu à une pathogénie univoque des ictères par hépatites : l'obstruction mécanique au niveau des canaux de Hering).

L'Observation N° 5 fait état d'une mort en état de coma hépatique banal, dans un tableau de cirrhose ascitique et splénomégalique décompensée.

Dans l'Observation N° 3, une hémorragie digestive brutale et importante fut la cause de la mort, moins de 11 mois après le début des premières manifestations hémorragiques, ce qui confirme la notion actuellement admise de la haute gravité pronostique d'une hypertension portale qui s'accompagne d'hémorragies digestives.

2° Evolution chronique

Elle semble, heureusement, la plus fréquente.

Nous l'avons observée chez dix de nos malades. La laparoscopie, dans la mesure où elle a pu être pratiquée, nous a permis de constater que les formes de cirrhose à gros nodules n'étaient pas plus fréquentes que les formes atrophiques dans cette forme d'évolution chronique.

DONNEES BIOLOGIQUES

Nous insisterons seulement sur les tests relatifs aux transaminases sériques et aux perturbations protidiques plasmatiques et sur les données hématologiques.

1° Transamines sériques

Nous les avons recherchées chez huit de nos malades. Elles étaient toujours un peu augmentées par rapport à la normale en dehors des poussées évolutives, et nettement pathologiques au moment de celles-ci. Ainsi, dans les Observations N^{os} 6, 8 et 13 surtout, leur augmentation a coïncidé avec une rechute d'ictère. Leur taux est rarement élevé et la maxima que nous avons observée est celle de l'Observation N° 13 (SGTO 450 U. et SGPT 530 U.) D'une manière générale, leur taux était plus élevé que celui des cirrhoses éthyliques dépistées dans le Service de Médecine du Médecin-Colonel CHARMOT.

Il semble par ailleurs, que la vitesse de sédimentation est indépendante des poussées transaminasiques : elle était à 25/60 dans l'Observation N° 13 au moment de la rechute déjà citée. Par contre, nous avons observé un parallélisme évolutif entre transaminases et perturbations protidiques plasmatiques à la fiche réticulo-endothéliale dans la même observation.

2° Perturbations hématologiques

Dans la série rouge, l'*anémie* a été très souvent retrouvée. On connaît d'ailleurs sa fréquence dans ce type de cirrhose, depuis les travaux de FAUVERT. Elle est de type hémolytique le plus souvent, avec bilirubine indirecte augmentée ; ces faits sont particulièrement nets dans les Observations N^{os} 1 et 2. Elle est, en général, du type hypochrome ou normochrome et nous ne l'avons jamais trouvée hyperchrome.

La *réticulocytose* (qui s'explique par la réaction médullaire) est peut-être fréquente, nous ne l'avons pas recherchée systématiquement. Son taux était de 25 %, au cours d'une poussée évolutive dans l'Observation N° 2.

L'anémie est indiscutable dans onze de nos Observations, mais pour les N^{os} 3 et 12, elle pouvait relever en même temps d'une hémorragie digestive.

Dans la série blanche, les altérations de la formule-numération

sont assez variées, conformément aux données classiques (leucopénie globale ou élective, leucocytose (*idem*), hypoplaquettose...) ; il semble que la *leucopénie* soit fréquente au moment de l'hépatite initiale et des rechutes nécrotiques (dans sept de nos Observations). Nous l'avons toujours retrouvée associée à une splénomégalie, aussi relève-t-elle peut-être d'un hypersplénisme.

Des poussées de *leucocytose* sont fréquentes au cours de l'évolution de la cirrhose constituée (Observations N^{os} 2, 5, 6, 7, 8, 10, 11), quelquefois très lymphocytaire (6, 7, 8, 10), rarement éosinophilique (N^{os} 5 et 11).

L'*hypoplaquettose*, que l'on explique ici par l'hypersplénisme, n'a pas été toujours recherchée, mais dans les Observations N^{os} 5, 11, 12, elle est accentuée (dans ce dernier cas, elle coexiste en décembre 1958 avec une anémie et une leucopénie marquées, objectivant ainsi une pancytopénie très suggestive d'un hypersplénisme).

3° Perturbations protidiques plasmatiques

L'hypergamma-globulinémie est très fréquente, classiquement, dans ce type de cirrhose, et bien qu'elle n'en soit pas spécifique, nous l'avions retrouvée dans toutes nos observations, à des taux variables.

La recherche des gamma-euglobulines, à l'aide de la fiche réticulo-endothéliale de Sander est plus intéressante : leur augmentation, assez spécifique d'une évolution cirrhogène, a été retrouvée dans les deux observations où nous l'avons recherchée (12 g. o/oo dans l'observation N° 2, et 6 g. pour le N° 13). Dans cette dernière, il est intéressant de noter leur évolution parallèle à celle des poussées évolutives. Rappelons que leur taux normal n'excède pas 0,5 g./l.

La macro-globulinémie : Dans deux cas d'intenses perturbations protidiques, nous avons demandé sa recherche (Pr Wurmser par l'intermédiaire de M. Vargues) et l'avons trouvée à un taux de 4 o/oo, donc à la limite supérieure de la normale dans les observations N^{os} 1 et 2.

Les tests de floculation : Nous avons fait à leur sujet quelques constatations : très perturbés au stade de l'hépatite virale initiale (tel le Mac Lagan qui est le plus intéressant), ils se normalisent lentement en plusieurs semaines. Plus que l'intensité de la perturbation initiale, c'est leur courbe évolutive qui est intéressante pour la surveillance de l'ictère ; dans les formes cirrhogènes, les reprises évolutives cliniques s'accompagnent d'une nouvelle perturbation et cette constatation doit alerter le clinicien.

Il est intéressant, aussi, de noter (Observation N° 2) que des tests de floculation perturbés peuvent coexister avec une amélioration clinique évidente et qu'ils peuvent être les seuls témoins d'une évolution cirrhogène même subaiguë.

DONNEES THERAPEUTIQUES

Le nombre assez restreint de nos malades ne nous permet pas des conclusions statistiques, et, de plus, il est difficile d'apprécier les résultats de la thérapeutique dans ce domaine des hépatites sclérogènes (il faudrait en principe un contexte clinique, biologique, et même anatomo-pathologique). Par ailleurs, aucun de nos malades (sauf celui de l'observation N° 6), n'a eu de traitement corticoïde dès les premiers jours de l'ictère, souvent parce que les malades étaient loin de tout centre hospitalier où ce traitement aurait pu être pratiqué en toute sécurité.

Dans un cas (Observation N° 2), où le traitement a pu être appliqué 15 jours après le début de l'ictère, l'évolution s'est néanmoins poursuivie sur le mode subaigu, aboutissant à la mort en moins de quatre mois et d'un seul tenant.

Dans l'Observation N° 6, l'évolution histologique semble s'être poursuivie malgré la corticothérapie précoce ; cependant, l'évolution clinique a été très lente, pour aboutir à une cirrhose bien compensée.

Au sujet des rechutes, il nous semble qu'elles ne sont pas empêchées par la corticothérapie, mais leur régression sous traitement est presque constante, du moins sur le plan clinique (N^{os} 1, 9, 10, 11, 13).

Au stade de cirrhose confirmée, la corticothérapie prend une grande place dans le traitement : elle peut avoir de bons résultats sur la diurèse, l'ascite, les signes d'hypertension portale, en dehors évidemment de l'amélioration de l'état général, qui est fréquente.

On sait, depuis les travaux de Cattan et Vesin, que l'action des corticoïdes sur la diurèse n'est nette que quand il y a un syndrome œdémateux ou ascitique associé : nous avons pu vérifier ces faits chez plusieurs de nos malades.

L'ascite a partiellement répondu à la corticothérapie dans les observations N^{os} 1, 8 et 11 (Hydro-delta-cortisone ou delta-cortisone).

Quant à l'action des corticoïdes sur les tests biologiques, il semble que ce soit surtout les tests de cholostase qui sont améliorés (nous avons constaté une amélioration de la bilirubine sanguine totale, et des sels et pigments biliaires dans les urines, surtout dans les observations N^{os} 1, 5, 2, 10 et 13). Par contre, les

	AGE	TARES HÉPATIQUES ANTÉRIEURES	HÉPATO-MÉGALIE	SPLÉNO-MÉGALIE	ASCITE	SION PORTALE	ICTÈRE	DIGESTIVES	ÉVOLUTION	L'HÉPATITE INITIALE
1°	MOU... 29 ans	Hépatomégalie post-virale ?	2 T.D	2 T.D	Discrète Réversible	+ +	+ à rechutes	0	Chronique	? à 7 ans (avec ictère) 1957 : Bénignité.
2°	CHA... 35 ans	Ethyl. ?	0	1 T.D	+ persistante	+	Evolutif d'allure chronique	0	Subaiguë	Ictère sévère prolongé.
3°	PUG... M^me 64	?	4 T.D	?	+ + +	?	0	+ + +	Rapidité à partir des 1^ers signes d'hémorragies	?, sans doute anictérique
4°	PAL... 25 ans	0	2 T.D	0	0	0	+	0	Chronique	Allure bénigne
5°	MOC... 32 ans	Ethyl. ?	2 T.D	2 T.D	+ +	+ + +	+ à rechutes	0	Chronique	Allure bénigne
6°	PIZ... 22 ans	0	3 T.D	2 T.D	0	0	+ à rechutes	0	Chronique	Allure bénigne
7°	SAU... 43 ans	Ethyl. ?	3 T.D	0	0	?	0	0	Chronique	Allure bénigne
8°	BOU... 21 ans	0	0	3 T.D	+ +	+ +	+ à rechutes	0	Chronique	?, sans doute anictérique
9°	BON... M^me 55	?	3 T.D	0	Discrète	+ +	+ à rechutes	0	Chronique	?, sans doute anictérique
10°	LEN... 29 ans	Ethyl. ?	2 T.D	3 T.D	+	+ +	+ à rechutes	+	Chronique	Allure bénigne
11°	PAP... 40 ans	Ethyl. ?	3 T.D	1 T.D	+	+	+ à rechutes	0	Chronique	Allure bénigne
12°	CAN... 26 ans	?	2 T.D	2 T.D	0	+ +	+ à rechutes	+ + +	Chronique (après intervention)	Ictère sévère, prolongé
13°	TOD... 25 ans	?	2 T.D	1 T.D	0	+	+ à rechutes	0	Chronique	Anictérique sans doute.

N. B. — T.D = Travers de doigt.

tests de traversée parenchymateuse sont rarement améliorés (BSP et galactosurie provoquée peu touchées dans les observations N°s 1, 5, 6 et 11). De même les tests purement inflammatoires (perturbations protidiques, tests de floculation...) et le taux des transaminases (dans les observations N°s 6 et 13, elles sont restées élevées sous corticothérapie). Fait assez curieux, la vitesse de sédimentation, que l'on rattache pourtant aux tests purement inflammatoires, a été très améliorée (Observations N°s 9, 11 et 13).

Conclusions

I. - Après avoir essayé de dresser un *tableau de l'état actuel de la question des cirrhoses post-hépatitiques,* nous rapportons *treize observations* de cirrhoses confirmées douze fois par la laparoscopie ou la ponction-biopsie, ou les deux, et dans lesquelles une origine virale peut être tenue neuf fois pour certaine et quatre fois pour vraisemblable.

II. - Il est permis de penser que certains *facteurs favorisants* ont pu jouer un *rôle dans l'évolution cirrhogène de l'hépatite.* Ainsi, ce serait le cas d'un habitus éthylique discret dans nos observations N^{os} 2, 5, 10, 11 ; d'une hépato-splénomégalie d'origine X dans l'observation N° 1 ; enfin, signalons l'évolution cirrhogène relativement rapide pour les deux femmes, d'ailleurs ménopausées, de notre lot de malades (Observations N^{os} 3 et 9).

III. - *Trois évolutions fatales* ont pu être observées. *Dans un cas,* il s'agissait d'un coma hépatique banal au terme d'une évolution subaiguë de l'hépatite cirrhogène portant sur quatre mois. Le tableau clinique et anatomo-pathologique (laparoscopie et autopsie) était celui d'une cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory typique. *Dans un autre cas,* la mort est survenue au cours d'une hémorragie digestive brutale, qui succédait à d'autres épisodes hémorragiques antérieurs et qui témoignait d'une hypertension portale importante prouvée par laparoscopie. Enfin, *le décès du troisième sujet* a succédé à une évolution portant sur douze ans à partir de l'hépatite initiale, dans un tableau de grande insuffisance hépatique.

IV. - *Dans les dix autres cas, l'évolution s'est faite plus lentement,* avec, en général, des poussées ictériques, et a abouti à une cirrhose macro-nodulaire. Le pronostic évolutif de ces processus cirrhotiques compensés, du moins momentanément, n'en est pas moins réservé.

V. - *Les signes cliniques qui ont précédé l'évolution cirrhogène ont été, dans l'ensemble :*

— les douleurs de l'hypochondre droit, retrouvées six fois ;

— l'importance de l'asthénie et de l'amaigrissement ;

— l'augmentation de volume du foie et son induration (onze fois), avec apparition d'une splénomégalie (huit fois) ;

— les rechutes de l'ictère (9 fois retrouvées) ;

— l'apparition d'un syndrome œdémateux ;

— l'apparition de signes d'hypertension portale (hémorragies digestives, circulation collatérale abdominale, splénomégalie...), signes qui prennent toute leur valeur quand ils sont associés.

La constatation de un ou plusieurs de ces signes justifie des examens complémentaires.

VI. - *Parmi les critères diagnostiques,* relevons l'intérêt de la *laparoscopie* qui montre des lésions très évocatrices d'une étiologie virale. Cet examen a probablement plus de valeur que la *ponction-biopsie.*

La laparoscopie a été pratiquée chez quatre de nos malades, en excluant l'observation endoscopique par laparotomie dans le cas de l'observation N° 8. La ponction-biopsie a été utilisée pour sept de nos sujets et un examen nécropsique, dans le cas de l'observation N° 2, a montré aussi des lésions typiques de cirrhose, post-nécrotique et cholangiolitique à la fois.

VII. - *Sur le plan biologique,* nous paraissent à retenir : *les transaminases* et la *fiche réticulo-endothéliale* dont les perturbations s'accentuent au moment des poussées évolutives. Les premières objectivent la cytolyse, les secondes la dysglobulinémie inflammatoire.

IX. - *L'intérêt de la corticothérapie* n'est pas à discuter, dès que les signes cliniques et biologiques font envisager au clinicien la possibilité d'une évolution cirrhogène. Cependant, elle n'a pas pu empêcher l'évolution fatale chez deux de nos malades. Chez six autres, elle paraît avoir freiné l'évolution de la cirrhose.

X. - Une *dérivation porto-cave* a été pratiquée chez un de nos malades en raison d'hémorragies digestives, qui ne se sont d'ailleurs pas renouvelées après l'intervention. Elle a permis une survie qui se maintient encore actuellement, au prix d'inconvénients mineurs, à type d'encéphalose métabolique.

X. - La *fréquence actuelle des hépatites virales* chez les militaires servant en Afrique du Nord peut justement faire craindre une augmentation du nombre des cirrhoses post-hépatitiques dans les années à venir.

Lu et approuvé
De Président du Jury :
J. BRAHIC

Vu et approuvé
Pour le Doyen,
L'Assesseur :
J. DELPHAUT

Vu et permis d'imprimer
Aix, 1959
Le Recteur :
J. BLACHE

Bibliographie

ACHAR (S. T.). — Childhood hepatic cirrhosis in India. *Indian J. Child. Health.* 1955, IV (6), pp. 291-8.

ALBEAUX-FERNET (M.). — Hépatites dégénératives chroniques. *Encycl. Méd. Chir. Foie,* p. 7.041.

ALBOT (G.). — La cholostase intra-hépatique chronique. *Arch. Mal. App. Dig.* 1957, 9 *bis*, p. 177.

ALBOT (G.), BERTHET (G.), NOURRISSIER (M^me^ M. T.). — Etude de l'action d'un extrait de foie protéolysé dans le traitement des hépatites ictérigènes. *J. Méd. Chir. Prat.* CXXIX (28), Nov. 1958, p. 1.303.

ARON (E.), JOBARD (P.). — La pré-cirrhose, son entité clinique. *Arch. Mal. App. Dig.* 47, Juill.-Août 1958, pp. 849-60.

ARON (E.), GOLDEFY (G.), VARGUES R.). — Valeur de la fiche réticulo-endothéliale de Sander dans le diagnostic des ictères. *Arch. Mal. App. Dig.* 48, Nov. 1959.

AUPEZY (Ph.), BOIVIN (P.), FAUVERT (R.). — Le syndrome de cytolyse hépatique. *Rev. Intern. Hépat.* 10, 3, 1960, p. 483.

BAGGENSTOSS (A. H.). — Significance of nodular regeneration in cirrhosis cirrhosis. *Gastroenterology.* 22, 157, 1952, p. 18.

BAGGENSTOSS (A. H.). — Significance of nodular regeneration in cirrhosis of the liver. *Editorial, Am. J. Clin. Path.* 25, Aug., 1955, pp. 936-9.

BALO (J.), BESZNIAK (I.), KENDREY (G.). — The role of virus hepatitis in the development of liver cirrhosis. *Schweir. Zschr. Allg.* 21 (6), 1958, p. 1.064.

BANCHE (M.), MURATORI (F.). — Laporoscopic and histologic correlation between alcoholic hepatic cirrhosis and post-hepatitic cirrhosis. *Minerv. Gastroenter.* 5, July-Septemb. 1959, p. 172.

BARIETY (M.). — Ictère grave cirrhotique à rechutes, avec hypokaliémie importante. Persistance de troubles biochimiques. Mort à la 3^e^ rechute. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 31-32-33, 1956, p. 994.

BARKER, CAPPS, ALLEN. — Chronic hepatitis in the mediterranean theater. *J. A. M. A.* 1945, 129, pp. 653-9.

BARTHELME (P.), BARTHELME (J.). — A propos de 10 cas de cirrhoses observées depuis 10 ans (Colmar). *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie.* 34 (1), 1959, p. 35.

BEICKERT (A.). — Auto-immunological complications in viral hepatitis. *Aerztl. Wschr.* 18 Oct. 1957, p. 939.

BERRY (J. N.), SAINANI (G. S.). — Infantile cirrhosis. A clinical study of 41 cases. *J. Ind. Med. Ass.* 34, 16 Févr. 1960, pp. 1.216.

BERTAND (L.). — Sur l'hépatite infectieuse à virus. *Conc. Méd.* 81, 15-22 Août 1959, p. 3.053.

BERTHAUX (P.). — Maladies par auto-anticorps. *Rev. Prat.* 11 Mai 1960, p. 1.489.

BERTOLA (A.). — Icterogenic liver diseases (acute and prolonged) and prednisone. *Bull. Soc. Med. Chir. Cremona.* 12 (4), Mai-Juin 1958.

BEVACQUA (V.). — Current status of the problem of liver cirrhosis. Physiopathology and clinic aspects. *Resenhà clinica cient.* (Sao Paolo). 28 (3), 1959, pp. 51-61.

BIGKEL (G.). — Données nouvelles dans le traitement des cirrhoses. (*Cirrhose alcoolique et nutritionnelle, 32e Congrès Méd. Franç. Lausanne,* 8-10 Octob. 1959), 1 vol. Masson édit., 1959.

BLANC (F.), SIGUIER (Fr.). — *Guide Clinique et Thérapeutique.* 1 vol., 2e éd., Saïgon 1948.

BLANC (F.). — Les foies tropicaux. *Rapport Congrès Vittel. Juin* 1958.

BLITZ (O.). — Infectious hepatitis. *Am. J. Gastroenterology.* 32, Août 1959, p. 162.

BOELS (W.), DEMEULENAERE (L). — Considérations théoriques et pratiques à propos du traitement d'une cirrhose post-nécrotique. *Acta Gastro-enterologica Belg.* 1955, 18, pp. 919-24.

BOERIU (I.), DORIAN (V.), HERCOVICI (A.). — Post-hepatitic cirrhosis. *Med. Interna.* 1956, I (5), série B, p. 661.

BOIVIN (P.), BESSON (R.), HARTMANN (L.), FAUVERT (R). — Les transaminases sériques dans les affections hépato-biliaires. *Rev. Franç. Clin. Biol.* 4 (4), 1959, pp. 349-62.

BOLGHAREV (M. N.). — Etiologie des cirrhoses du foie. *Sovet. Med.* 22 (5), 1958, p. 75.

BOUAT (J.). — Les foies tropicaux. *Thèse* 1958 (Marseille).

BOUDIN (G.), LABRAM (C.), LEBLANC (J.). — Diagnostic des cirrhoses chez l'adolescent et l'adulte jeune. *Conc. Méd.* 82, 13 Févr. 1960, p. 787.

BOULET (P.), MIROUZE (J.), BARJON (P.). — Etude physiologique et indications de la delta-cortisone dans le traitement des cirrhoses. *Rev. Intern. Hépatol.* 7 (3), 1957, p. 273.

BOULET (P.), SERRE (H.), MIROUZE (J.). — Hépatite épidémique. Présence d'auto-anticorps chauds. *Montpell. Méd.* 49 (2), 1956, pp. 139-40.

BRANDSTAETTER (S.). — L'hépatite épidémique chez les malades dont l'âge dépasse 45 ans. *Hazeguah* (*Hebrew*) *Somm. Franç.* 45, p. 123, 1953.

BRAUNER (R.), TIGERMANN (T.), MICHEL (J.). — Hépatites chroniques avec hyper-protidémie. *Med. Interna.* 1959, 3, pp. 419-23.

BRAUNER (R.), ANGELSEN (H.), BELIGAN (G.). — Considerations on the sequelæ of epidemic hepatitis. *Probl. Ter.* (*Bucarest*). 10 (2), p. 29, 1959.

BRETTE (R.), GRANDMOTTET (P.). — Etiologie générale des cirrhoses. *Journal Méd. Lyon.* 39 (920), 5 Mai 1958, p. 394.

BRUCKNER (I.), FOTINO (S.). — Contribution to the viral hepatitis natural history. Anatomo-clinic study of liver sequelæ. *Med. Interna* (*Bucar.*). 11, Décemb. 1959, p. 1.783.

CACHERA (R.). — Les formes chroniques de l'hépatite infectieuse. *C. R. 4e confér. Soc. Intern. Path. Géogr.* 1952, 449, S. Karger, Basel, 1953.

CACHIN (M.). — Les ascites cirrhotiques et leur traitement. *P. M.* 67 (46), 1959, p. 1.705.

CACHIN (M.). — Les séquelles de l'hépatite infectieuse. *Rev. Prat.* 1955, 5 (20), p. 2.071.

CACHIN (M.). — Les indications de la corticothérapie en pathologie hépatique. *Rev. Prat.* 1960, 10 (29), p. 3.181.

CACHIN (M.), PERGOLA (F.), LEVILLAIN (R.). — Les cirrhoses post-hépatitiques, leur traitement par les dérivés cortisoniques. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 73 (29, 30), p. 1.010, 1957.

CACHIN (M.), PERGOLA (F.). — Les étapes du diagnostic dans les ictères prolongés. *Rev. Prat.* 11 Mars 1960, p. 851.

CACHIN (M.). — L'encéphalopathie porto-cave. *P. M.* 1959, 67 (25), p. 1.031.

CAGIANELLI (M. A.). — Recent contributions relating to hormonal therapy. of liver cirrhosis. *Rass. Fisiopat. Clin. Ter.,* 31 Août 1959, p. 731.

CALLANDRY (L. C.). — Hépatites à virus. *Maroc Méd.* 38 (404), Janv. 1959, p. 223.

CAMELIN (A.). — Statistique des cirrhoses du Service de Médecine Générale de l'Hôp. Milit. Desgenettes (Lyon). *Journ. Méd. Lyon,* 39 (920), 5 Mai 1958, p. 404.

CAROLI (J.), ETEVE (J.). — Les ictères hépatolytiques prolongés, les cirrhoses méta-ictériques, et les ictères surajoutés. *Actualités Hépatogastro-entérologiques de l'Hôtel-Dieu.* 3, 127, 1954.

CAROLI (J.), ETEVE (J.), FOURES (A.), PARAF (A.), RICORDEAU (P.). — Hépatite virale épidémique sur cirrhose du foie. *Docum. d'Hépatol. Clin., Sem. Hôp. Paris.* 30 Avril 1957, 1.654/SP 250.

CAROLI (J.), ETEVE (J.), CHARBONNIERH (A.). — Les cirrhoses méta-ictériques. « *Le foie et la veine porte* ». Masson édit, 1955.

CAROLI (J.), MAINGUET (P.), RICORDEAU (P.), FOURES (A.). — De l'importance de la laparoscopie en couleurs dans la classification anatomoclinique des cirrhoses du foie. « *Cirrhose alcoolique et nutritionnelle* ». *Rapp. 32e Congrès Franç. de Lausanne,* 8-10 Oct. 1959, 1 vol., Masson édit. 1959.

CATTAN (R.) et coll. — Cirrhose et globulines anormales (euglobulines et macroglobulines). *Sang,* Paris. 30 (8), 1959, pp. 805-22.

CATTAN (R.). — Les cirrhoses du foie non éthyliques. *Maroc Méd.* 1955, 34, pp. 499-507.

CATTAN (R.), CATTAN (A.). — Ictère et grossesse. *Rev. Intern. Hépatol.* 9, 1959, pp. 399-416.

CAZAL (P.), MIROUZE (J.). — Histo-pathologie du foie dans la cirrhose. « *Cirrhose alcoolique et nutritionnelle* ». *Rapp. 32e Congrès Franç. de Médecine, Lausanne,* 8-10 *Octobre* 1959, 1 vol., Masson édit. Paris 1959.

CHABROL (E.). — Les cirrhoses méta-ictériques. *Bull. Acad. Nat. Méd.* 132, 8 Juin 1948, p. 379.

CHABROL (E.), FALLOT (P.), LAPRESLE (Cl.). — La cirrhose de Laënnec méta-ictérique avec hyperplasie parenchymateuse du foie. *P. M.* 2, 5 Janv. 1949, p. 40.

CHAPTAL (J.), JEAN (R.), DOSSA (D. Mme). — Les ictères de la période néonatale et du jeune nourrisson. *Montpellier Méd.* 57 (2), pp. 96-137, 1960.

CHARMOT (G.). — L'étiologie des cirrhoses africaines. *Méd. Trop.* 1954, 14 (6), p. 689.

CHARMOT (G.). — Intérêt de l'étude des macro-globulinémies en pathologie tropicale. *Méd. Trop.* 19 (6), Nov.-Décemb. 1959.

CHARMOT (G.), CAMAIN (R.), GIUDICELLI (P.). — Place de l'hépatite épidémique ictérigène dans l'étiologie des cirrhoses tropicales. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1953, 46, pp. 847-58.

CHARMOT (G.). — Exploration du foie chez l'adulte africain. Confrontations histologiques. *Bull. Méd. A.O.F.,* 1954, 10, pp. 255-60.

CHARMOT (G.). — Les principaux facteurs d'agression hépatique en pathologie tropicale. *Gaz. Hôp.* 19, 10 Juill. 1956, p. 781.

CHARMOT (G.). — Macroglobulinémies. *Mars. Méd.* 96, 1959, pp. 125-42.

CHRISTIAN (E. R.). — Current management of hepatitis. *J. Louisiana Med. Soc.* 112, apr. 1960, pp. 131-36.

CIOBANU (V.). — Recherches expérimentales concernant le facteur immunotoxique dans la cirrhose hépatique. *Med. Interna (Bucar.)*, 2, 1959, pp. 215-26.

CLINICO-PATHOLOGICAL CONFERENCE (New-Orleans). — Cases reports with post-necrotic cirrhosis. *Amer. J. Gastroenter.* 31 (6), 1959, p. 684.

COLSON (J. A.), GARNUNG (H.), HUGONOT (R.). — Le traitement de l'hépatite virale par la métacortandracine. *Maroc Méd.* 37 (398), Juillet 1958.

CREYX, LENG-LEVY (J.), DAVID-CHAUSSE (J.). — Trois cas d'ictères cirrhogène. *Journ. Méd. Bordeaux.* 1953, 3, p. 482.

CRISMER (R.), DREZE (C.), ETEVE (J.). — Guérison clinique, biologique et histologique par la delta-cortisone de 2 hépatites cirrhogènes. *Acta Gastroenterologica Belg.* 22, Mai 1959, p. 295.

CRISMER (R.), LAMBERMONT (J.). — La cirrhose méta-ictérique (100 observations). *Acta Gastroent. Belg.* 18, 2 Février 1955, p. 114.

CRISMER (R.), DREZE (C.), ETEVE (J.). — Les étapes laparoscopiques et histologiques dans le diagnostic des cirrhoses post-hépatitiques. *Acta Gastroenterol. Belg.* 21 (5-6), 1958.

CULLINAN (E. R.), KING (R. C.), RIVERS (J. S.). — The prognosis of infectious hepatitis. A preliminary account of a long term follow-up. *British Med. J.* 1, 5.083, 1958, pp. 1.315-17.

DARNIS (F.), DUBRISAY (J.). — « *Les cirrhoses du foie* ». *G. Doin et Cie, édit.* Paris 1960.

DE GROOTE (J.), DE TIEGE, VANDERSTAFFEN (G.). — Hépatite chronique. *Acta Gastro-enterolog. Belg.* 1958, 21, pp. 649-64.

DEMEULENAERE (L.), WIEME (R. J.). — Les modalités évolutives, les particularités biologiques, l'aspect anatomo-pathologique et les caractères histologiques de la cirrhose post-nécrotique. *Acta Gastroenterolog. Belg.* 21, Nov. 1958, pp. 681-86.

DEMLING (H.). — Therapy of chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Med. Klin.* 54, 9 Oct. 1959, p. 1.871.

DE RITIS (F.), MALLUCCI (L.), COLTOSTI (M.). — Anicteric virus hepatitis in a closed environment as shown by serum transaminase activity. *Bull. OMS,* 20 (4), 1959, pp. 589-602.

DE SMET (M. P.). — Valeur de la PBF pour la clinique au Congo (655 cas). *Brux. Méd.* 37 (44), 10 Nov. 1957.

DIBLE (J. H.). — Pathogenesis of liver sclerosis and cirrhosis of the liver. *Rec. Progr. Med., Roma,* 22 (6), 1957, p. 573.

DITTRICH (H.). — Prognosis and therapy of chronic post-hepatitic liver diseases. *Wien. Med. Wschr.* 22 March 1958, p. 249.

DOGUET (R.), MAHIEUX (A.). — A propos de la corticothérapie dans les états inflammatoires hépatiques. *Acta Gastroenterol. Belg.,* Décemb. 1958, part. 1, p. 773.

DOMART (A.), LECLERC (J.), HAZARD (J.), JUNIAT (J.). — Les transaminases sériques. Intérêt de leur dosage en clinique. *Path. et Biol.* 7 (15, 16), 1959, pp. 1.655-63.

DORN (H. F.). — Cancer of the liver, infectious hepatitis, and cirrhosis of the liver in US. *Acta Unio Internat. Cancr., Louvain.* 13 (4-5), 1957, p. 573.

DUBARRY (J. J.), BIESSY (R.). — Essai de traitement des cirrhoses par un androgène à hautes doses. *Arch. Mal. App. Dig. Nutrit.* 1960, 49 (4), p. 457.

DUBRISAY (J.). — Etiologie des cirrhoses du foie. Traitement médical des cirrhoses du foie. *Bull. Méd.* (Paris). 73, pp. 215-36, Nov. 1959.

EDINGTON (G. M.). — Observations on hepatic diseases in the Gold Coast

with special reference to cirrhoses. *Trans. Roy. Soc. Trop. Méd. Hyg.* 1957, LI (1), pp. 48-55.

EKREM (S. Egeli). — Etiologie des cirrhoses du foie en Turquie. La cirrhose par cicatrisation post-nécrotique du foie. *Rev. Intern. Hép.* 1956, 6 (5), p. 575.

ESHOUGUES (R. d'), SMADJA (A.). — Contribution à l'étude de la cirrhose du foie en Algérie, et ailleurs. *P. M.* 67, 12 Décemb. 1959, p. 2.185.

FABREGOULE (M.), EISENBETH (R.). — De l'étiologie des cirrhoses. *Alg. Méd.* 61 (10), 1957, p. 1.023.

FALCK (I.). — Clinical studies on liver cirrhosis. Relation of liver cirrhosis to the allergic and collagen diseases. *Zschr. Ges. Inn. Med.* 1957, 12 (11), p. 625.

FALCK (I.), HORN (G.). — Relation between gastro-intestinal canal and liver cirrhosis. *Zschr. Ges. Inn. Med.* 1957, 12 (14), p. 625.

FAURE (H.). — Etiologie des cirrhoses au Maroc. *Maroc Méd.* 1958, 37 (400), pp. 918-23.

FAUVERT (R.), BENHAMOU (J.), BOIVIN (P.), DARNIS (P.). — Biologie des cirrhoses. « *Cirrhose alcoolique et nutritionnelle* ». *Rapport 32e Congrès Franç. Méd. Lausanne,* 8-10 Octobre 1959. 1 vol., Masson, édit., Paris 1959.

FAUVERT (R.) et coll. — Cirrhose et cancer primitif du foie. *Revue Franç. et Clin. Biol.* 1959, 4 (7), p. 668.

FAUVERT (R.), BENHAMOU (J. P.). — Réflexions sur la diététique actuelle des cirrhoses et des hépatites aiguës. *Sem. Hôp. Paris.* 1958, 34, 152/SP 32.

FAZEKAS (J. F.), TICKTIN (H. E.), SHAE (J. G.). — Effects of L-arginine on hepatic encephalopathy. *Am. J. M. Sc.* 234 (4), Octob. 1957, p. 467.

FEICKS (F. K.). — On the problem of hepatitis and liver cirrhosis. *Wien. Z. Inn. Med.* 41, Janv. 1960, pp. 15-26.

FERNANDEZ (L. B.). — New concepts on physio-pathology, biochemistry, and dietetic therapy of liver diseases. *Dià Med. (Buenos Air.).* 30 (50), 24 Juill. 1958.

FERRAND (M.). — Les ictères graves par hépatite en Algérie. *Rev. Prat.* 21 Sept. 1960, p. 2.715.

FERRAND (M.). — L'hépatite virale épidémique en Algérie. *Rev. Prat.* 1960. 10 (16), p. 1.733.

FIEHRER (A.). — L'hépatothérapie moderne. *Conc. Méd.* 5 Juill. 1958, pp. 3.283-90.

FIESSENGER (N.), ALBEAUX-FERNET (M.). — *Les cirrhoses. Traité de Médecine.* T. 8, Masson édit., Paris.

FIESSENGER (N.), GAULTIER (M.), BASTIN (M.). — Ictère cirrhogène ou cirrhose de Mossé-Marchand-Mallory. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 1944, LX (1), pp. 40-1.

FONGI (E. G.), GUISANI (R. M.), SEGURA (E. T.). — Delta-corticoïdes and liver cirrhosis. *Méd. Panamér.* 13, 1er Déc. 1959, p. 413.

FUSCHS (G.), RIEGEL (R.). — Electrophoretic differenciation of chronic hepatitis from hepatic cirrhosis. *Klin. Wschr.* 1er Août 1957, pp. 783-90.

GAJDUSSEK (D. C.). — An auto-immune reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic diseases. *AMA Arch. Int. Med.* 101 (9), 1958.

GALL (E. A.). — Post-hepatitic, post-necrotic and nutritionnal cirrhosis a pathologic analysis. *Am. J. Path.* Mars 1960, p. 241.

GALLEY. — Contribution à l'étude des cirrhoses du musulman algérien. *Thèse Alger,* 1956.

GARCIA-MONTES (A.). — Liver cirrhosis in a case of 2 years old child after hepatitis. *Acta Pediatria Espana.* Octob. 1958, p. 732.

GARNUNG (H.), COLSON (J. A.), BOUREILLE (J.), HUGONOT (R.). — Considération épidémiologiques et cliniques à propos de 457 cas d'hépatite épidémique observés en milieu militaire au Maroc. *P. M.* 1957, LXV (87), pp. 1.969-71.

GAUTHIER (A.), BADETTI (J.), SARLES (H.). — Le traitement des cirrhoses par un extrait total de foie. *Sud Méd. Chir.* 31 Juill. 1960, p. 8.654.

GHERMAN (G.), PAPILIAN (W.). — Les suites de l'épatite infectieuse (ponction-biopsie). *Med. Interna.* 1957, 3, pp. 365-73.

GIGGLBERGER (H.). — Coarse nodular cicatricial liver. *Münch Med. Wschr.* 16 Janv. 1959, p. 105.

GIRARD (M.). — Indications thérapeutiques dans les cirrhoses non alcooliques. *J. Méd. Lyon.* 5 Mai 1958, p. 417.

GOLDGRABER (M.B.), KIRSNER (J.B.). — Use of adrenal steroids in subacute and chronic cholangiolitic correlation. *A. M. A. Arch. Int. Med.* Mars 1959.

GOLDSTEIN (F.), SELIGSON (D.), BOCKUS (H.). — Serum glutamic oxalacetic transaminases and iron in the diffenrential diagnosis of jaundice. *Gastro-enterology.* 1959, 36, pp. 487-501.

GRABAR (P.), BURTIN (P.). — Analyse immuno-électrophérétique et cirrhose. *Encyclopédie Méd. Chir.* (*Foie*). 1959, 4, 13.000, T. 10.

GRASSI (B.), CAGANELLI (M. A.). — Clinico-metabolic and biopsy findings during therapy of liver cirrhosis with prednisone and 4-chloro testosterone acetate. *Minerva Med.* 21 Nov. 1959, pp. 37-40.

GRAU (M.), MOLINIER A.), BAUDRY (L.). — Les hépatites virales anictériques. *Sem. Hôp. Paris.* 1960, 36, p. 90.

GROSS (H.), HENNEMANN (G.). — Liver cirrhosis in returned soldiers. *Mediznische.* 31 Oct. 1959, p. 2.092.

GROSDIDIER (J.). — La chirurgie dans la cirrhose du foie. *Rev. Méd. Nancy.* Janv. 1959.

HARTMANN (L.), BURTIN (P.). — Convalescence des ictères viraux. *Rev. Prat.* 1957, 7, p. 717.

HAVENS (W. P. jr). — Liver diseases and antibody formation. *Intern. Arch. Allergy, Basel.* 1959, 14 (1, 2), p. 75.

HEREMANS (J.). — Quelques données de l'immuno-électrophorèse en pathologie hépatique. *Acta Gastroenterolog. Belg.* Nov. 1959, p. 582.

HOFFSTETTER (J. R.). — Laparoscopie et ponction-biopsie. *Rev. Méd. Suisse Romande.* Mai 1959, p. 273.

HOFFSTETTER (J. R.). — Le traitement des maladies du parenchyme hépatique. *Praxis, Berne.* 2 Juill. 1959, p. 622.

HULT (H.). — Cirrhose du foie : diagnostic, traitement et encéphalopathie porto-cave. *Nord Méd.* 4 Déc. 1958.

ITRI (G. B.). — On viral hepatitis and his treatment. *Am. Med. Nav. Trop.* (*Roma*). Sept.-Oct. 1959, p. 667.

KALK (H.). — Notes on corticosteroids therapy of liver diseases. *Acta Gastroenter. Belg.* Décemb. 1958, part. 1.

KENDREY (G.). — Role of viral hepatitis in pathogenesis of primary liver cancer. *Beit. Path. Anat.* 120 (1), 1959.

KLATSKIN (G.). — New concepts of cirrhosis. *A. M. A. Arch. Intern. Med.* Décemb. 1959, p. 899.

KOURILSKY (R.). — Recherches sur le mécanisme des maladies par auto-anticorps. *Un. Méd. Can.* 1958, 87/4, pp. 394-407.

LABRAM (Cl.). — Problèmes pratiques de diagnostic et de traitement posés par les comas survenant au cours des cirrhoses. *La France Méd.* Août-Septemb. 1958.

LAMACHE (A.), BOUREL (M.), CORMIER (M.), CHEVREL (M. L.). — Electrophorèse des protides, ponction-biopsie et cirrhose du foie. *Sem. Hôp. Paris, Arch. Biol. Méd. Path. et Biol.* 1957, pp. 1.251-80.

LAMOTTE (M.). — Hépatite sclérogène et cholostatique. *Maroc Méd.* Juill. 1959, p. 1.081.

LAMY (M.), JAMMET (M. L.), NIZELOF (C.). — Ictère viral cirrhogène chez un nourrisson. *Arch. Franç. Pédiat.* 1960, 17, pp. 96-101.

LANCET (London). — Post-hepatitic cirrhosis. 27 Sept. 1958, p. 681.

LASCOMBES (G.). — Etiologie des cirrhoses infantiles. *Rev. Méd. Nancy,* Janv. 1959, p. 13.

LEBON (J.), CLAUDE (R.), FOURRIER (A.), EISENBETH (R.), LE GO (R).— Les cirrhoses du musulman algérien. *Rev. Intern. Hépatol.* 6 (5), 1956.

LEMAIRE (A.). — Maladies du foie et des voies biliaires. *Encyclop. Méd. Chir.* Décemb. 1958, P. 10, p. 7.034.

LE QUINTREC (Y.). — Contribution à l'étude de l'évolution cirrhogène des hépatites à virus A et B chez l'adulte. *Thèse Paris.* 1957.

LEVI (M.), D'ERANC (N.). — Chronic spleen and liver hypertrophy after acute and icteric hepatitis. *La Clinica Terapeutica.* 1955, 9, pp. 406-18.

LEVINA (G. E.), BRONSTEIN (R. E. K.). — Cirrhosis in children (caused by hepatitis). *Pediatriia (Moskva).* Avr. 1958, pp. 39-42.

LIANG (P. C.), TUNG (C.). — The problem of necrotic liver cirrhosis. *Chinese Med. J.* 74 (4), 1956, pp. 324-399.

LORTAT-JACOB (J. L.), MAILLARD (L.), DROMER (M.). — Indications et résultats des anastomoses porto-cave. *Arch. Mal. App. Dig.* Juill.-Août 1959.

LUPU (N. G.), RUNCAN (V.). — Topical problems in the etiopathogenesis and clinical pattern of chronic hepatitis and post-hepatitic cirrhosis. *Med. Interna.* Févr. 1960, pp. 187-96.

MAC DONALD (R.), MALLORY (G.). — Post-necrotic cirrhosis. His natural story. *Am. J. Med.* 1958, 24, p. 334.

MACKAY (I. R.). — Primary biliary cirrhosis showing a high titer of auto-antibodies. *N. England J. M.* 23 Janv. 1958, p. 185.

MAINGUET (P.), CAROLI (J.). — Etude statistique du traitement des hépatites ictérigènes aiguës par la delta-hydrocortisone. *Sem. Hôp. Paris.* 35 (27), 1959, pp. 1.974-86.

MALLET-GUY (P.), FEROLDI (J.), EICHOLTZ (L.). — Possibilités chirurgicales dans le traitement des formes prolongées et des complications tardives de l'hépatite infectieuse. *Strasbourg Méd.* Avr. 1959, pp. 193-7.

MALLORY (G. K.). — Liver diseases associated with chronic alcoholism. *Lab. Invest.* Janv.-Févr. 1960, p. 132.

MARION (P.). — Place de la chirurgie dans le traitement des hémorragies œsogastriques de l'hypertension portale. *Rev. Prat.* 10 (8), 1960, p. 825.

MARSHALL (C. E.). — Infectious hepatitis. Its incidence and its sequelae. *Med. J. Australia.* 25 Janv. 1958, p. 93.

MARTINARI (A.), WAJCHENBERG (B. L.), RIEDEL DE SOUZA (E.), SILVA (O.). — Toxic post-necrotic cirrhosis of the liver in childhood. *Gastroenterology.* 32 (2), 1957, pp. 304-12.

MIGEON (A.). — Sur le rôle des virus des hépatites dans l'étiologie de certains processus cirrhotiques. *Thèse Lyon,* 1954.

MINICONI (P.). — Notes sur le traitement des cirrhoses ascitiques et du coma chez les cirrhotiques. *Alg. Méd.* Mars 1960, p. 225.

MISRA (S. S.), BAJPAI (J. S.). — Correlation between serum protein fraction changes, on studies by electrophoresis and some hepatic function tests. *J. Ind. M. Ass.* 1er Juill. 1958, pp. 1-4.

MONGES (H.), JOUVE (G.) et BERGASSE (E.). — Les ictères transfusionnels post-opératoires. *Le Sud Médical et Chirurgical,* 86e année, n° 2.370, pp. 3.228-3.234, 1953.

MONGES (H.) et MONGES (A.). — Séquelles de l'hépatite épidémique. Rapport présenté à la Réunion Nationale des Assises de Médecine. Mai 1954. In *Assises de Médecine,* 12e année, n° 4, pp. 202-205, 1954, et in *Journal de Médecine de Lyon,* 36e année, n° 843, pp. 136-140, 1955.

MONTENEGRO (M. R.), SILVA (L. C. D. A.), PONTES (J. F.). — Post-necrotic cirrhosis in Sao Paulo. Critera for classification and incidence. *Gastroenterology.* Juin 1958, p. 1.108.

OHLAGEN (O.), OHLAGEN (B.). — Cryptogenetic cirrhosis. A study of his natural history. *Acta Med. Scandin.* 10 Nov. 1958, pp. 287-306.

OLMER (J.), CASANOVA (P.). — La cirrhose de MOSSE-MARCHAND-MALLORY. *Sem. Hôp. Paris.* 22 Mars 1950, pp. 993-97.

OLMER (J.), CASANOVA (P.). — Le traitement chirurgical des cirrhoses du foie. *Mars. Chir.* II (1), 1959, pp. 115-20.

OLMER (J.), MONGIN (M.), MURATORE (R.). — Le retentissement hépatique de la macro-globulinémie de Waldenstrom. *P. M.* 20 Mars 1957, p. 524.

ORCEL (L.). — Les hépatites à virus. *Sem. Hôp. Paris, Path. Biol.* 1957, 33 pp. P et B. 1.031/A 315.

PAILLE (M.). — Sur les formes de cirrhoses observées en Afrique Noire. *Soc. Méd. Hôp. Paris,* séance 14 Juin 1957.

PAPPER (S.), BELSKY (J. L.), BLEIFER (K. H.). — Renal failure in Laennec's cirrhosis of the liver. *Ann. Intern. Med.* 51, 759, 1959.

PAYET (M.). — Considérations histologiques et étiologiques sur les principales formes de cirrhoses observées en Afrique Noire. *Bull. Soc. Hôp. Paris.* 14-21 Juin 1957, p. 603.

PEDRO-PONS (A.), BACARDI-NOGUERA (R.). — Revue de notre statistique des cirrhoses hépatiques. *Revue Intern. Hépat.* Mai 1956.

PINOS (T. A.), VILARDELL (F.). — Considerations on subacute and chronic hepatitis, with special reference to its diagnosis by biopsy and laparoscopy. *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.* 18, Déc. 1959, pp. 1.592-1.616.

PLAUCHU, ROUGIER (J.). — Notes sur l'étiologie des cirrhoses. *J. Méd. Lyon.* 5 Mai 1958, p. 403.

POPPER (H.). — Transformation de l'hépatite en cirrhose. *Rev. Intern. Hépatol.* 8, 1958, p. 183.

RATNOFF (O.). — Post-hepatitic cirrhosis. *J. A. M. A.* 2 Nov. 1957, p. 1.096.

RAUBER (G.), DUREUX (J. B.), DEBRY (G.), PETIT (J.). — Etude comparée des complications des cirrhoses, traitées avec ou sans métacortandracine (116 cas). *Rev. Méd. Nancy.* Juill. 1959, p. 775.

RINALDI (A.), PAGLIARA (L.), BALSANO (F.), CATANIA (A.), LA SETA (A.). — Biliary sequelae of viral hepatitis. *Il Fegato.* 1958, 4, pp. 421-36.

ROUILLER (C.). — Contribution du microscope électronique à l'étude du foie normal et pathologique. *Ann. Anat. Path. (Paris).* Octob.-Décemb. 1957, p. 548.

ROY-CAMILLE (R.). — Importance de l'ammoniémie au cours des affections hépatiques. *P. M.* 25 Oct. 1958, p. 1.657.

RUNCAN (V.), CHITESCO (E.), NICHIGOR (E.), VELICAN (D.). — L'hépatite chronique post-ictérique. *Med. Interna.* 1959 (3), pp. 433-50. (Somm. franç.).

SARROUY (C.), CLAUSSE (Mlle J.). — Hépatite virale chez l'enfant. *Alg. Méd.* Juin 1959, p. 557.

SAYEGH (V.). — Résultats de la thérapeutique des ictères infectieux. *Rev Méd. Moy. Or.* 1957, 14 (5), pp. 417-22.

SHERLOCK (Sh.). — Les complications de l'hépatite infectieuse. *Acta Gastro-enterol. Belg.* Août-Sept. 1957, p. 716.

SILVA (L. C.), MONTENEGRO (M. R.), DE GODOY (A.), PONTES (J. F.). — Hepatitis and post-hepatitic cirrhosis. *Gastroenterologia (Basel).* 91 (1), 1959.

SOULAGE (J.), PELLISSIER (A.), SAGUET (H.), BOZZI (J.). — Traitement de l'hépatite épidémique par l'association auréomycine et métacortandracine. *Méd. Trop. Marseille.* Juill.-Août 1957.

STEFANOVIC (S.), RISTIC (M.), PERISIC (Mme V.). — La cirrhose post-hépatitique. *Rev. Intern. Hépatol.* Mars 1957, pp. 251-60.

STEINER (P. E.), DAVIES (J. N.). — Cirrhosis and primary liver carcinoma in Uganda Africans. *British J. Canc.* Déc. 1957.

STEINER (P. E.). — Nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Am. J. Path.* Sept.-Oct. 1959, p. 943.

STUHLER (L. G.), BAGGENSTOSS (A. H.), BUTT (H. R.). — Cirrhosis in women : a clinic pathologic study. *Gastroenterology, Basel.* Avr. 1959, p. 470.

THALER (H.). — Pathogenesis of post-hepatitic liver cirrhosis. *Beit Path. Anat.* 1957, 118 (2), p. 292.

TITTLBACH (E.). — New viewpoints on the therapy of acute and chronic hepatitis. *Med. Welt.* 13 Févr. 1960, pp. 381-3.

TURCHETTI (A.). — La consueta carenza di proteini animali e la patogenia dell'epatite da virus. *Minerva Med. Tor.* 51, 34, 1960, pp. 1.566-7.

UHRY (P.), MARCEL (G.). — Le foie et ses réactions en Afrique. *P. M.* 1959, 67 (24), p. 985.

ZAHND (G.), SCHEIDEGGER (J. J.). — Analyse immuno-électrophorétique des protéines sériques dans les affections hépatiques chroniques. *Rev. Intern. Hépat.* Janv. 1958, p. 49.

Table des Matières

PREMIERE PARTIE

DEFINITION DE LA CIRRHOSE 15

LE CADRE DE LA CIRRHOSE D'ORIGINE VIRALE ET LE BUT DE NOTRE TRAVAIL 17

HISTORIQUE — EVOLUTION DES IDEES 19

ETAT ACTUEL DE LA QUESTION 21
— Fréquence de la cirrhose post-hépatique et de l'évolution cirrhogène de l'hépatite virale 22
— Fréquence de la cirrhose post-hépatique parmi les cirrhoses en général 22
— Fréquence de l'évolution cirrhogène des ictères viraux 24
— Facteurs favorisants de l'évolution cirrhogène 27
— Les Données Anatomo-Pathologiques : *Laparoscopie* et *Ponction-Biopsie* 31
— Les Données Biologiques 42
— Les Données Cliniques 53
— Problèmes Diagnostiques 69
— Les Données Pathogéniques 72
— Les Données Thérapeutiques 77

DEUXIEME PARTIE

A PROPOS DE 13 OBSERVATIONS 95

RESULTATS FOURNIS PAR L'ANALYSE DE CES OBSERVATIONS. 115
— Les Données Etiologiques 116
— Les Données Cliniques 117
— Les Données Evolutives 120
— Les Données Biologiques 122
— Les Données Thérapeutiques 124

CONCLUSIONS 127

BIBLIOGRAPHIE 129

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.